



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE TAKİP ETTİĞİMİZ EHLERS-DANLOS SENDROMLU
HASTALARIN FENOTİPİK DAĞILIMINA YÖNELİK KLİNİK VERİ
BANKASI OLUŞTURULMASI VE GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ**

DR SEDA ARAS

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2016



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE TAKİP ETTİĞİMİZ EHLERS-DANLOS SENDROMLU
HASTALARIN FENOTİPİK DAĞILIMINA YÖNELİK KLİNİK VERİ
BANKASI OLUŞTURULMASI VE GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ**

DR SEDA ARAS

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. HURİYE NURSEL ELÇİOĞLU

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi çalışmamda her zaman yanımda olan, emeğini ve vaktini hiçbir zaman esirgemeyen, sadece tez çalışması boyunca değil tüm asistanlığım boyunca verdiği kıymetli bilgilerle kazandığım klinik perspektifin yanı sıra, beni her zaman cesaretlendirip ufkumu açarak mesleğimde ilk yurtdışı deneyimim olan Belçika'ya gitmem için tarifsiz emek ve çaba gösteren, öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr. H. Nursel Elçioğlu'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle bize rehber ve destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Ayşe Gülnur Tokuç'a ve Marmara Pediatri ailesinin tüm değerli hocalarıma, uzman ve yandal uzmanlarımıza,

Tezimin farklı aşamalarında bana destek olan çok sevgili arkadaşlarım Dr. Nicel Yıldız Silahlı, Dr Bilge Noyan, Dr Nazlı Kuter, Dr Özge Kamer Karalar'a, çok sevgili dostum Dr. Zerrin Yalvaç'a,

Aynı zamanda Marmara Pediatri ailesine başlayıp birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm eş kıdemlerim ve "Bizbize" grubumuza,

Klinikte birlikte görev aldığım tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Mesleği öğrenmemi ve keyifle devam ettirmemi sağlayan bütün çocuklara ve tezimi tamamlamamı sağlayan değerli çocuk hastalarım ve ailelerine,

Sonsuz sevgileri, şefkatleri, sabırları ve emekleri ile beni bugünler getiren; çocuk sevgisi ile benim pediatri ailesine katılmamda her zaman destek olan ailem, annem, babam, Sedef Ablam ve Nejat Abim'e;

Dünyaya gelişleri ile bana bir kez daha çocukları ne kadar sevdiğimi hissettirerek ilk kez pediatri ailesine katılma fikri sağlayan biricik yeğenlerim Öğüt ve Cengiz'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

SEDA ARAS

MART-2016

ÖZET

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), kalıtsal yumuşak bağ doku hastalıklarının klinik ve genetik heterojen özel bir grubudur. Etiyolojide farklı fibriler kollajenlerinin yapısal genleri veya biyosentezinde rol alan enzimlerdeki gen mutasyonları rol oynar Klinik belirtileri deride hiperelastisite, eklemlerde hipermobilitate, kan damarları ve iç organlarda doku frajilitesi ağırlıklı olup; tipine göre çok hafiften yaşamı tehdit edecek derecede ağır tutulumlara kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Çocuklar söz konusu olduğunda, klinik kriterlerin tamamlanması ve çocuğun özgül bir EDS tanısı alabilmesi erişkin yaşa kadar gerçekleşmeyebileceğinden izlemin kesintisiz olarak sürdürülmesi önemlidir. Doğru ve detaylı bir anamnez ile klinik bulguların iyi değerlendirilmesi, özgün araştırmanın seçimi ve doğru alt tip tanısının konulması için gereklidir. Böylelikle bu multisistemik hastalığın iyi yönetimi, genetik danışma, aile taraması ve prenatal tanı olasılığı sağlanır.

Bu çalışmada amacımız; hipermobilitate ön planda olan Ehlers-Danlos Sendromlu hastaları detaylı olarak değerlendirip birçok alttipi, farklı kalıtım paterni ve birçok sistem tutulumu olan bu hastalığı bir bütün olarak değerlendirmek ve klinik takibine yönelik farkındalığı arttırabilmek, bu hastaların erken dönemde fizik tedavi almalarını sağlayabilmek, moleküler çalışmalarda kullanılacak klinik bir veri bankası oluşturabilmek ve bu sayede hasta ve yakınlarına genetik danışma ve prenatal tanı imkanı sunabilmektir.

Çalışmamıza eklem gevşekliği şikayeti ile başvuran 34 olgu dahil edildi. Tümü hipermobilitateye eşlik eden ilave bulgular açısından değerlendirildi. Göz ve kardiyolojik incelemeleri yapıldı ve ardından koruyucu egzersizler için olgular fizik tedavi bölümüne yönlendirildi.

Olguların başvuru yaşları 2 yaş-15 yaş arasında değişmekteydi ve başvuru yaş ortalaması 8.7 yıl olarak saptandı. Olguların 17'si erkek (%50), 17'si kız (%50), erkek/kız oranı 1/1'di. Hastaların ebeveynlerinin 9'unun (%26.7) aralarında akrabalık vardı. Olguların ortalama Beighton skorları 7.7 bulundu (SD:1.4). Cilt bulguları olarak olguların 22'sinde (%64.7) hiperelastik deri; 22 olguda (%64.7) kolay morarma; 16 olguda (%47.1)

geç yara iyileşmesi ve 2 olguda (%5.9) atrofik skar saptandı. Hipermobile şikayeti ile başvuran bu olgular Brighton kriterleri açısından değerlendirildi. Eklem yakınmaları açısından sorgulandığında hastaların 15'inde (%44.1) eklem ağrısı olduğu öğrenildi. 18 olguda (%52.9) kronik yorgunluk sendromu tariflendi. Artralji ve kronik yorgunluk sendromu ilişkisine bakıldığında artraljisi olan 15 olgunun 13'ünde (%86.7) kronik yorgunluk sendromu tariflenmiştir. 16 olgunun (%47.1) eklemlerinde tekrarlayan dislokasyon mevcuttu. Beighton skoru ≥ 6 olan 30 olgunun 16'sında (%53.3) eklemlerinde tekrarlayan dislokasyon hikayesi mevcuttur. Beighton skoru ve eklemlerde tekrarlayan dislokasyon ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.045$). Çalışmamızda saptadığımız bulgular literatürde hipermobile ile ilgili yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Türkiye'de EDS ile ilgili genetik ve klinik araştırmalar yetersizdir ve ülkemizde prevalans ve genotipik dağılımı bilinmemektedir. Bu yüzden biz de kliniğimizde takip ettiğimiz EDS'li hastaların aile hikayelerini, klinik özelliklerini ve gerekli test sonuçlarını toplayarak bir klinik veri bankası oluşturduk ve etkilenmiş bireylere ve hasta yakınlarına uygun genetik danışmayı verebilmeyi amaçladık. Bu çalışma ile biz; EDS'li hastaların tedavi ve eğitimlerinin düzenlenmesi için klinik ve aile ağacı bilgilerinin toplanmasıyla fenotipik dağılımın derecesini göstermeyi ve olası yapılacak bilimsel çalışmalara bir altyapı sağlamayı hedefledik. Bu çalışmayla çocukluk yaş grubundan itibaren izlenmiş olan hastaların klinik takibinde toplanan verilerin yol gösterici nitelikte olduğunu ve literatüre de katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

The Ehlers–Danlos syndromes (EDS) comprise a heterogeneous group of inherited diseases, characterized by fragility of the soft connective tissues and widespread manifestations in skin, ligaments, joints, blood vessels and internal organs. Most forms of EDS recognized to date result from mutations in one of the fibrillar collagen genes or enzymes involved in the biosynthesis of these collagen diseases. The clinical spectrum varies from mild skin and joint hyperlaxity to severe physical disability and life-threatening vascular complications. Diagnostic challenges are greatest in the pediatric population, as the clinical manifestations are easier to recognize in adulthood. An awareness of the different conditions within this group is the starting point towards accurate diagnosis. Accurate elicitation of history and clinical signs is vital in selecting the correct confirmatory investigation. Establishing the correct EDS subtype has important implications for genetic counseling and management and is supported by specific biochemical and molecular investigations.

The objective of this study is to determine and raising awareness to clinical follow up and detailed assessment of EDS patients, providing physical therapy as much as earlier, creating a clinical database which can be used in molecular studies and offering genetic counseling and information of prenatal diagnosis to the family members.

In this study thirty four patients referred to our clinic with hypermobility were examined. All of them were evaluated for additional clinical findings including hypermobility. They were examined ophthalmologically and cardiologically. All of the patients were redirected to preventive physical therapy. Their mean age was 8.7 (range 2-15 years). 17 of the patients were male (%50), and 17 of them were females (%50) and male/female ratio was determined as 1/1. Nine parents (%26.7) of the patients were consanguineous. The mean Beighton score was 7.7 (SD: 1.4). Hyperelastic skin was observed in 22 patients (%64.7) and easy bruising was noted also in %64.7. Atrophic scars was observed in 2 patients (5.9) and delayed wound healing was noted in %47.1. For the clinical assessment of hypermobility we also applied Brighton criteria. Among

the patients, 15 (%44) has arthralgia and 18 patients (%52.9) manifested chronic fatigue syndrome. Fifteen patients with arthralgia also emphasized chronic fatigue syndrome which is statistically significant. Sixteen of 30 patients (%53.3) whose Beighton scores ≥ 6 , had recurrent dislocations. Relationship between recurrent dislocations and Beighton scores was found statistically significant ($p=0.045$). Our study findings are consistent with the current hypermobility studies in the literature.

We expect that this study will assist to contribute molecular genetic studies in the future. Also our study results will offer genetic counselling to the patients and their relatives. Finally we emphasize the importance of clinical awareness of EDS and following up the individuals with hypermobility from the childhood period.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
RESİMLER LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE TARİHÇE	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BAĞ DOKUSU	3
2.1.1. Fibriler Kollajen Tip I, III ve V Biyosentezinde Defektler	8
2.2. GENEL YÖNLERİ İLE EHLERS-DANLOS SENDROMU	10
2.2.1. Klinik Bulgular	10
2.2.2. Deri Özellikleri	10
2.2.3. Eklem ve Bağların Özellikleri	12
2.2.4. Doku zayıflığı	15
2.2.4.1. Kardiyovasküler Özellikler	15
2.2.4.2. Gastrointestinal ve Pulmoner Komplikasyonlar	15
2.2.4.3. Oftalmolojik Özellikler	17
2.3. HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM.....	19
2.4. EHLERS-DANLOS SENDROMU SINIFLAMASI, TARİHSEL GELİŞİM.....	21

2.5. EHLERS-DANLOS SENDROMU PREVELANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	22
2.6. AYIRICI TANI	25
2.7. MUAYENE.....	25
2.8. ÖZEL TESTLER.....	26
2.9. EDS SINIFLAMASI	26
2.9.1. KLASİK EDS (EDS TİP I/II-GRAVİS/MİTİS TİPİ) (OMIM 130000, 130010):.....	26
2.9.2. VASKÜLER TİP EDS-EDS TİP IV (ARTERİYEL-EKİMOTİK TİP/SACK BARABAS TİPİ) (OMIM 130050):.....	32
2.9.3. EDS HİPERMOBİL TİP (EDS-HT) (OMIM 130020) ve HİPERMOBİLİTE SENDROMU (JHS)	39
2.9.4. KİFOSKOLYOTİK TİP EDS (EDS TİP VI) (OKÜLER SKOLYOTİK TİP) (OMIM 225400)	47
2.9.5. ARTROKALAZİK TİP EDS (EDS TİP VII A ve VII B) (ARTROKALAZİZ MULTİPLEKS KONJENİTA) (OMIM 130060).....	51
2.9.6. DERMATOPARAKTİK EDS (EDS TİP VII C) (OMIM 225410)	53
2.10. NADİR EDS SUBTİPLERİNDEN GELİŞTİRİLEN YENİ PATOGENETİK KAVRAMLAR	54
2.10.1. KARDİYAK-VALVÜLER TİP EDS.....	54
2.10.2. FKBP14 EDS.....	54
2.10.3. CHST14 EDS/MUSKULOKONTRAKTURAL EDS	54
2.10.4. BRİTTLE KORNEA SENDROMU	55
2.10.5. EDS/ OI ÖRTÜŞEN FENOTİP.....	56
2.10.6. TENASCİN X-EKSİKLİĞİ İLE GİDEN EDS	56

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
3.1. ÖN HAZIRLIK	57
3.2. HASTALARIN SEÇİLMESİ.....	58
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	60
3.4. ETİK KURUL KARARI.....	60
4. BULGULAR.....	61
4.1. OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	61
4.2. HASTALARIN FİZİK MUAYENE BULGULARI	65
4.2.1. Cilt Bulguları	65
4.2.2 Eklem Bulguları.....	67
4.2.3. Eklem Hiper mobilitesi ve Beighton Skorları	68
4.2.4. İskelet Bulguları.....	73
4.2.5. Göz Bulguları.....	74
4.2.6. Kalp Bulguları	74
4.2.7. Büyüme ve Gelişme Geriliği	74
4.2.8. Kas Bulguları- Hipotonisite.....	75
4.3. DİĞER BULGULAR.....	75
4.3.1. Konjenital Kalça Dizplazisi.....	75
4.3.2. Mental Retardasyon ve Öğrenme güçlüğü	75
4.3.3. Dental Problemler	75
4.3.4. Gastrointestinal Yakınmalar	76
4.3.5. Dismenore/Polimenore/Menometroraji	76
4.3.6. Herni	76

4.3.7. Geçirilmiş Operasyon	77
4.3. BRİGHTON KRİTERLERİ	77
4.4. OLGU SUNUMLARI	80
4.4.1 Olgu 17-20 (Hipermobilité Ailesi) :	80
4.4.2. Olgu 22	82
4.4.3 Olgu 23	84
4.4.4 Olgu 24 ve 25.....	86
4.4.5 Olgu 32 ve 33 (Hipermobilité Ailesi).....	87
5. TARTIŞMA.....	91
6. SONUÇLAR.....	105
EKLER.....	114
EK-1: İLAVE TABLOLAR	114
EK-2: TAKİP FORMU	118
EK-3: HASTA ONAM FORMU	122
EK-4: ETİK KURUL ONAYI	124

KISALTMALAR

BCS	: Brittle Kornea Sendromu
BEHMS	: Benign Eklem Hiper mobilitesi Sendromu
BS	: Beighton skoru
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DS	: Dermatatan Sülfat
ECM	: Ekstraselüler matriks
EDS	: Ehlers-Danlos sendromu
EHM	: Eklem hiper mobilitesi
EKO	: Ekokardiyografi
EM	: Elektron Mikroskopisi
FBN1	: Fibrillin-1 (geni)
GAG	: Glikozaminoglikan
GFK	: Genotip-fenotip korelasyonu/korelasyonları
HMS	: Hiper mobilitate sendromu
HT-EDS	: Hiper mobil tip EDS
KBDH	: Kalıtsal bağ dokusu hastalığı/hastalıkları
LS	: Lens subluksasyonu
MFS	: Marfan sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVP	: Mitral Valve Prolapsus
NSAID	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
OD	: Otozomal Dominant
OMIM/ MIM	: Online/ Mendelian Inheritance in Man
OR	: Otozomal Resesif
PE	: Pektus ekskavatum (kunduracı göğsü)
PK	: Pektus karinatum (güvercin göğsü)

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Kollajen Tipleri.....	Ek-1
Tablo 2.2.	Villefranche EDS sınıflaması ve ilave yeni EDS varyantları	23
Tablo 2.3.	Beighton skoru	25
Tablo 2.4.	Vasküler EDS ayırıcı tanısı.....	Ek-1
Tablo 2.5.	EHM/EDS-HT Klinik Spektrumu	40
Tablo 2.6.	Hipermobilitenin belirlenmesi için 5 soruluk anket.....	44
Tablo 2.7.	Eklem hipermobilitesi ayırıcı tanı algoritması.....	Ek-1
Tablo 2.8.	Brighton tanı kriterleri	45
Tablo 4.1.	Olguların farklı cilt bulguları ve dağılımı.....	66
Tablo 4.2.	Olguların yaş ve hiperelastik deri ilişkisi	66
Tablo:4.3.	Artralji ve kronik yorgunluk ilişkisi	68
Tablo 4.4.	Olguların cinsiyet ve Beighton skoru karşılaştırması	70
Tablo 4.5.	Olguların Beighton'ın 5 manevrasını yapabilen hasta sayısı.....	72
Tablo 4.6.	Beighton skoru ve eklemlerde tekrarlayan dislokasyonların ilişkisi	73
Tablo 4.7.	Olguların iskelet bulguları sayı ve yüzdeleri	74
Tablo 4.8.	Olguların gastrointestinal sistem yakınmaları	76
Tablo 4.9.	Brighton tanı kriterleri	77
Tablo 4.10.	Olgularımızın klinik özellikleri	90

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Ekstraselüler matriks	3
Şekil 2.2.	Kollajenin Yapısı.....	4
Şekil 2.3.	Kollajen Sentezi.....	6
Şekil 4.1.	Olguların cinsiyete göre dağılımı	61
Şekil 4.2.	Olguların başvuru anındaki yaş dağılımı.....	62
Şekil 4.3.	Olguların cinsiyete göre yaş dağılımı.....	62
Şekil 4.4.	Olguların ailelerindeki akraba evliliğinin dağılımı (%)	63
Şekil 4.5.	Olguların pozitif aile öyküsü varlığı.....	64
Şekil 4.6.	Olguların başvuru yeri.....	64
Şekil 4.7.	Olguların eklem ağrısı yakınması varlığı ve cinsiyete göre dağılımı.....	67
Şekil 4.8.	Olguların Beighton Skoru dağılımları	69
Şekil 4.9.	Olguların Beighton Skoru ve yaşa göre dağılımları	69
Şekil 4.10.	Beighton'ın 5 manevrası.....	71
Şekil 4.11.	Brighton minor kriterleri ve hastaların dağılımı.....	79
Şekil 4.12.	Birden fazla Brighton minor kriterleri mevcut olan hastaların dağılımı ...	79
Şekil 4.13.	Olgu 17- 20'lerin ortak soyağacı	82
Şekil 4.14.	Olgu 22 soyağacı	84
Şekil 4.15.	Olgu 23'ün soyağacı.....	86
Şekil 4.16.	Olgu 24 ve 25'in soyağacı	87
Şekil 4.17.	Olgu 32 ve 33'ün soyağacı	89

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1.	Normal kollajen ve EDS'de kollajen.....	9
Resim 4.1.	Olgu 17	82
Resim 4.2.	Olgu 18	82
Resim 4.3.	Olgu:19	82
Resim:4.4.	Kolda atrofik skar görünümü.....	84
Resim 4.5.	Karın cildinde atrofik skar görünümü	84
Resim 4.6.	Dirseğin hiperekstansiyonu	84
Resim 4.7.	Olgu 23'e ait skolyoz görünümü	85
Resim 4.8.	Olgu 23 alt ekstremitte cilt görünümü	85

1. GİRİŞ VE TARİHÇE

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), bağ dokusu hastalıkları içerisinde yer alan herediter heterojen bir alt grubudur. Yumuşak bağ dokusu frajilitesinin ve deri, ligaman, eklem, kan damarları ve iç organlarda görülen değişken derecedeki tutulumlarıyla seyreden birçok heterojen hastalık grubunu içerir. Klinik spektrum hafif deri bulguları ve eklem hiperlaksisitesinden ağır fiziksel disabilite ve yaşamı tehdit eden vasküler komplikasyona kadar değişkenlik gösterebilir [1].

Hippocrates MÖ 400 yıllarında bu hastalığın klinik özelliklerinden bahsetmiştir. İlk medikal raporlama ve bazı özgün özellikler Hollandalı bilim adamı Job Janszoon van Meek'ren tarafından hiperekstansibl cilt bulguları olan İspanya asıllı bir erkek çocuğunda yapılmıştır. İlk kez bu sendromun tanımı ise bir Rus dermatologu olan Tschernogubow tarafından 1891 yılında yapılmıştır. Bu hastalığa ait kliniğin ayrıntıları 1901 yılında Danimarkalı dermatolog Edward Lauritz Ehlers (1863-1937) ve 1908 yılında Fransız dermatolog Henri-Alexandre Danlos (1844-1912) tarafından tanımlanmıştır. 1936 yılında İngiliz bilim adamı Frederick Parkes-Weber'in önerisi ile bu hastalığa "Ehlers-Danlos Sendromu" adı verilmiştir [2]. Bu hastalığın ilk defa sınıflandırılması da 1970'da Beighton ve 1972'de McKusick tarafından yapılmıştır [3]. Beighton kitabının ön yüzünde şu ifadeyi yazmıştır: "Çok yakın bir zamana kadar *elastik adam* olmadan hiçbir panayır alanı olmazdı. Seyirciler onun vücudunun muazzam esnekliği karşısında hayranlıkla onu izlerlerdi. Elastik adamın o kadar hiper mobil eklemleri vardı ki, rahatlıkla sol ayak başparmağını sağ kulağına değdirebilir ya da ayağını pantolonun cebine değdirebilirdi. Modern tıbbın gelişmesiyle günümüzde bu insanlar bilimsel olarak 'Ehlers Danlos Sendromu' olarak adlandırıldı." [1].

Yirminci yüzyılın ortalarında ise bu hastalık bağ dokusu içerisinde önemli bir eleman olan kollajenin genetik bozukluğu nedeniyle olabileceği hipotezi ortaya atıldı. Bulunan ilk genetik defekt ise kollajen modifiye edici bir enzim olan lizil oksidazın eksikliğidir. Daha sonrasında biyokimyasal, moleküler ve genetik tekniklerin gelişmesi ile hastalığın genetik ve klinik heterojenitesi belirgin hale gelmiştir. Kollajen ve kollajen modifiye enzimlerin çeşitli genetik mutasyonu sonrasında EDS'nin farklı formları

tanımlanmıştır. Günümüzde artık bazı EDS varyantlarının tanısı biyokimyasal ve moleküler olarak konabilmektedir. Bu sayede hastaların erken tanısı, klinik takibi ve genetik danışma verilmesi mümkün olabilmektedir [4].

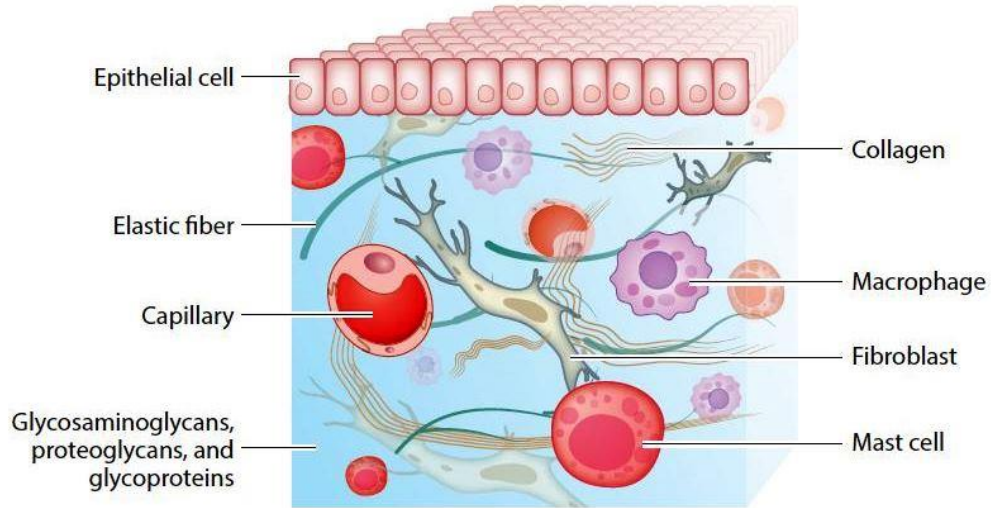
Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), primer olarak cilt, ligaman, eklem, kan damarları ve iç organları etkileyen, multisistemik ve değişken derecede klinik manifestasyonları içeren bir sendromdur. Şimdiye kadar EDS'nin tanımlanan birçok formu fibriller kollajen ve bu kollajenin biyosentezinde rol alan enzimlerin sentezindeki gen mutasyonu sonucunda ortaya çıkmıştır. Osteogenezis imperfekta gibi EDS de, geniş kalıtsal kollajen doku hastalıkları grubu içinde kollajen bozukluğu dizisini temsil eder. Doğru EDS subtipinin saptanması spesifik biyokimyasal ve moleküler araştırmalar ile desteklenir. Doğru subtipinin saptanması hastalığın süreci, bu sürecin yönetimi ve ayrıca genetik danışmanlık için oldukça önemlidir. Son yıllarda yeni EDS varyantları tanımlanmıştır ve Villefrance sınıflaması geliştirilmiştir. Bu hastalık grubunda yapılan çalışmalar EDS'nin moleküler patogenezinin yeni yaklaşımları da beraberinde getirmiştir. Özellikle proteoglikanlar, tenascin-X gibi ekstraselüler matrix (ECM) moleküllerinin biyosentezindeki genetik defektler ve intraselüler transportta, sekresyonda rol alan moleküllerin genetik defektinin bulunması ve bu sürecin patogenezinin anlaşılmasına katkısı oluşturmuştur [5].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAĞ DOKUSU

Ekstrasellüler matriks (ECM), evrimsel olarak memeli grubunun dokuları oluşturan hücrelerin arasında bulunan ve onları destekleyen bir kompleks yapıdır. ECM sıklıkla bağ dokusu olarak adlandırılır. Bağ dokusunun 3 ana ögesi mevcuttur. Bunlar gevşek bağ dokusu (organ ve organların parçalarının gömülü olduğu kısım), sıkı bağ dokusu (kemik ve kıkırdak) ve kan dokusudur. Bağ dokusu vücutta desteği sağlayan ve miktar olarak en fazla olan dokudur. Mezodermden farklılaşır. Kıkırdak, kemik, ligamanlar, tendonlar, deri, akciğer, gözün bir kısmı, kan damarları ve kan dokusunda bulunur. Dört çeşit makromolekülden oluşur: Bunlar kollajen, elastik fiberlerin içine gömülü elastin, glikoprotein ve glikozaminoglikandır (GAG) [6, 7].

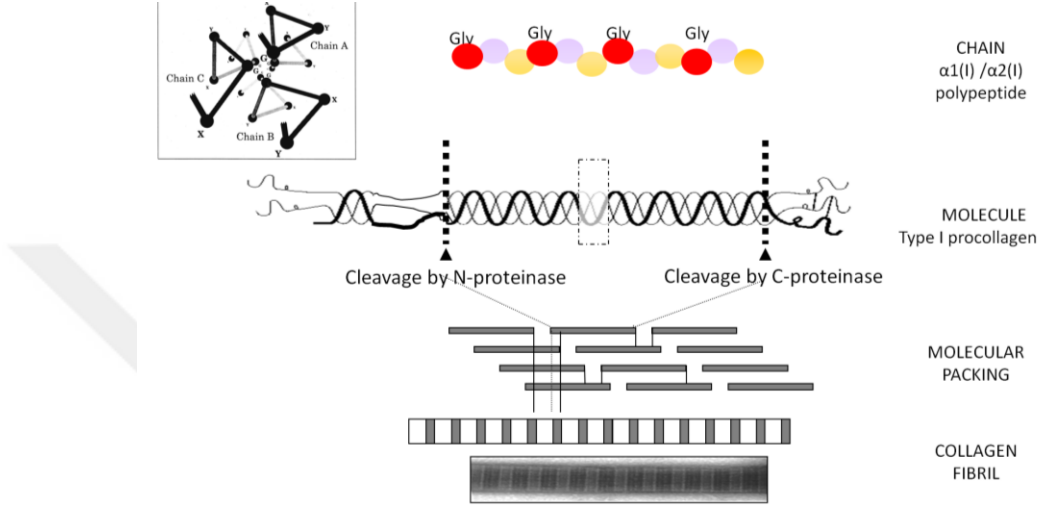
Kollajen ECM'nin en fazla miktarda bulunan ve ana bileşeni olan bir proteindir. Total protein miktarının %25-30'unu oluşturur.



Şekil 2.1. Ekstrasellüler matriks

Kollajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminin oluşturduğu büklümlenmiş kangal olan üçlü sarmaldır. Polipeptit alt birimler olan α -zincirler, bir ortak eksen etrafında dönerek 3000 Å uzunluğunda ve 15 Å çapında katı çubuk benzeri bir molekül yapar; bunlar fibrilleri oluşturur. Kollajen yapısını oluşturan

fibriller ve fiberler, deride ve tendonlarda birbirine paralel demetler halinde, akciğerde düzensiz bir şekilde, korneada dikey tabakalar halinde, kıkırdakta gevşek ağ yapısında, kemik ve dişlerde kalsiyum fosfat kristalleri için matriks oluşturacak bir şekilde yerleşir.



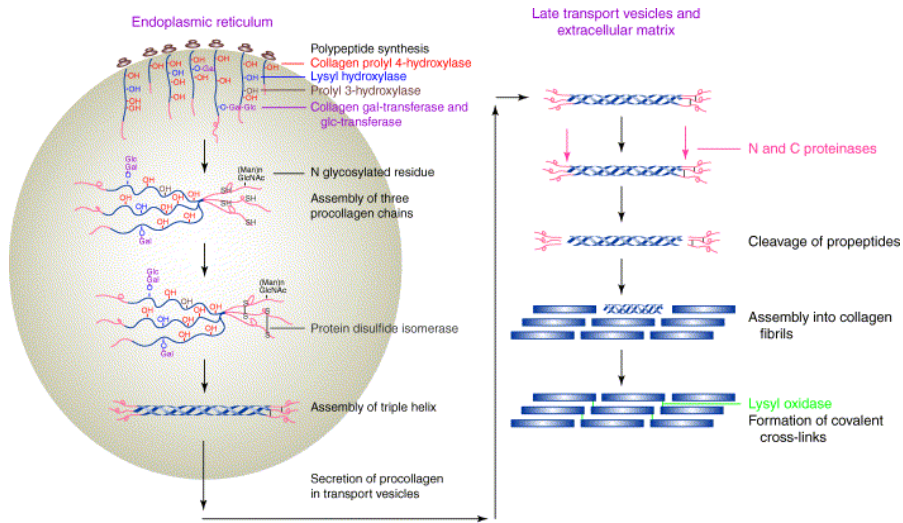
Şekil 2.2. Kollajenin Yapısı

Fibriler kollajenler glikoproteinlerin heterojen bir grubudur ve süperheliks yapıyı oluşturmak üzere birbirleri etrafında sarmal yapan 3 paralel polipeptit zincirinden (kollajen alfa zinciri) oluşur. Kollajen moleküllerinin ikinci çarpıcı özelliği, aminoasit dizisinin tekrarlayan tripeptit olmasıdır. Bu tekrarlayan tripeptit “Glisin-X-Prolin” veya “Glisin-X-Hidroksiprolin” şeklinde gösterilebilir. Glisin (en küçük aminoasit, her 3. pozisyonda bulunur) ve prolin (halka yapısı ile heliksi stabilize eder) bu heliks yapısı için olmazsa olmaz proteinlerdir. Buradaki X herhangi bir aminoasit olabilir. Kollajenin yapısındaki aminoasitlerin yaklaşık %35’i glisin, %21’i prolin ve hidroksiprolin, %11’i alanindir. Kollajen triptofan içermez. Kollajen yapısındaki prolin ve hidroksiprolin, polipeptit omurganın rotasyonunu sınırlar ve böylelikle üçlü sarmalın stabilitesini artırır. Kollajen üçlü sarmalı, lizil ve hidroksilizil kalıntıları arasındaki zincirler arası çoklu çapraz bağlantılar tarafından da stabilize edilir. Kollajen bulunduğu dokuya dayanıklılık verir, doku şeklini korur ve dokuya gerilme direnci sağlar. Kollajen kanın pıhtılaşmasında etkilidir; kollajen lifleri ağı trombüs ile etkileşerek yeni bir hücre tabakası gelişinceye kadar yarayı örter. Kollajen molekülünün üçlü sarmalını oluşturan α

zincirlerinin farklılığına göre değişik kollajen tipleri saptanmıştır (**Tablo 2.1.**) Fibriler kollajenler kollajen tip I, II, III, V ve XI'dir. Tip I kollajen vücutta en çok bulunan major kollajen tipidir, yaygın olarak birçok dokuda bulunur.

Kollajen bir ekstraselüler protein olmakla birlikte, olgun bir kollajen lifi haline gelmeden önce bağ dokusu fibroblastlarında intraselüler prekürsör molekül halinde sentezlenir. Fibroblastlarda en önce ortaya çıkan kollajen prekürsörü N- terminalinde yaklaşık 100 aminoasitlik bir sinyal dizisi içeren preprokollajendir. Preprokollajen, endoplasmik retikuluma bağlı ribozomlar tarafından meydana getirilir. Preprokollajenin N-terminali endoplasmik retikulumun veziküler aralığına girdikçe sinyal sıralaması ayrılır ve prokollajen oluşur. Sentezlenen bu molekül posttranslasyonel modifikasyona uğrar (prolin ve lizin kalıntılarının hidroksilasyonu, N ve C terminal propeptitlerin ayrılması gibi) ve prokollajen molekülü matür kollajen haline gelir. Prolin kalıntılarının hidroksiprolin dönüşümü prolin-4-hidroksilaz veya prolin-3-hidroksilaz enzimleri tarafından katalizlenir. Burada kofaktör olarak Fe^{+2} ve askorbat gerekmektedir. Lizin kalıntılarının hidroksillenmesi lizil hidroksilaz etkisiyle olur. Daha sonra hidroksilizin kalıntıları, UDP'nin galaktozil veya glukozil taşıyıcısı olarak kullanıldığı reaksiyonlarda galaktozil transferaz ve glukozil transferaz etkisiyle galaktozillenir veya glukozillenirler. Her alfa zincirinde üçlü helikal bölgenin yanında nonkollajen kısım olan şekil, boyut olarak farklılık gösteren N ve C terminal bölgesi bulunur. N-terminalde zincir içi, C-terminalde ise hem zincir içi hem zincirler arası disülfid bağları oluştururlar ve prokollajen molekülleri üçlü sarmal halinde biraraya gelirler. İntraselüler modifikasyondan sonra hidroksillenmiş ve glikozillenmiş prokollajen molekülü, Golgi kompleksi yoluyla hücre dışına salgılanır.

Hücre dışına salgılanan prokollajenin N-terminal ve C-terminal peptitleri, sırasıyla prokollajen aminoproteaz ve prokollajen karboksiproteaz enzimleri tarafından ortadan kaldırılır ve tropokollajen oluşur. Tropokollajen molekülleri, her zincirde yaklaşık 1000 aminoaside sahiptirler ve dokuda bulunan olgun kollajen fibrilleri gibi lifler halinde spontan toplanırlar. Bununla birlikte bazı fibriller kovalent bağ vasıtasıyla çapraz bağlanmadıkça olgun kollajen fibrillerinin gerilme gücüne sahip değildir. Kollajende çapraz bağların oluşumu için önce ekstrasellüler bir enzim olan ve bakır içeren lizil oksidaz, kollajenin belirli lizil ve hidroksilizil kalıntılarının uç aminogruplarını oksidatif olarak deamine ederek allizin ve hidroksiallizin gibi reaktif aldehytleri oluşturur. Daha sonra bu aldehytler başka liziller veya hidroksiller ile Schiff bazı yaparlar. Bu Schiff bazıları da kimyasal olarak yeniden düzenlenirler ve yeni peptit bağları ve sekonder amino köprüleri gibi kovalent çapraz bağlantılar sağlarlar. Böylece oluşan kollajen yapısındaki çapraz bağlar nedeniyle son derece güç çözünür hale geldiğinden, kollajen lifleri halinde çöker. Oluşturulan bu çapraz bağlar ile kollajen halatımsı daha sıkı bir yapı haline dönüştürülür.



Şekil 2.3. Kollajen Sentezi

Kollajenin yarı ömrü birkaç gün kadardır. Kollajen özel kollajenazlar tarafından, son derece yavaş olarak glisin-lösin ya da glisin-izölösin bağlantılarından yıkılır.

Katepsin-B, çapraz bağlara yakın bölgelerdeki bağları parçalayarak sarmal yapının stabilitesini bozar ve proteolize yardım eder [7].

Elastik lifler bağ dokusu içinde elastik özellik gösteren proteinlerdir. Doku homeostazına, sitokin sinyal salınımı düzenlenmesi ile katkıda bulunur. Birçok yönden kollajene benzerlik gösterir. Elastik fiber oluşumu, ya da diğer adıyla elastojenez çok basamaklıdır ve daha henüz tam net anlaşılmamıştır. Elastin fiberler kollajenden farklı olarak paralel olarak yerleşim gösterirler. Mikro fibrilleri 150-kDa boyutunda fibrilin adı verilen glikoproteinden oluşur. Sistein ve transglutaminaz çapraz bağları yapar. Mikro fibriller diğer nonfibriler elemanlarla etkileşim içerisindedir. Fibronektin ve kollajen gibi ECM'nin diğer proteinleriyle birlikte bazal membran ve hücre yüzeyinde bulunur (esas olarak integrin). Büyüme hormonu sekresyonunda da rol alır. Elastin bir monomer olarak tropoelastin olarak sentezlenir. Sekretuar yolakta şaperon (elastin bağlayıcı proteinler) öncülüğünde sentezlenirler. Salınım süresince tropoelastin monomerleri küçük globüllere ayırır, yani self agregasyona gider. Bu globüller fibulin ve latent Transforming Growth Faktör (TGF-Beta) bağlayıcı protein (LTBPs) ile ilişkilidir. Bunlar aracılığı ile bu mikro fibriller daha büyük elastin kümelerine dönüşür. Lizil oksidaz ve lizil oksidaz benzeri enzimler elastin monomerlerine kovalan olarak bağlanır ve maturasyon sürecinde rol oynarlar Tropoelastinin elastin yapıları haline dönüşmesinde çapraz bağların önemi vardır, bundan desmozin büyük ölçüde sorumludur [8, 9].

Glikoproteinler geniş bir nonkollajenöz matriks glikoprotein grubu oluştururlar. ECM'nin temel yapısında doku morfogenez ve yeniden biçimlendirme fonksiyonları vardır. Bu gruptaki önemli proteinler trombospondin, tenascin, fibronektin, vitronektin, laminin ve osteopontindir.

Glikozaminoglikanlar (GAG), çoğunlukla lineer çekirdek proteine bağlanarak proteoglikanlara agregate olurlar. Çekirdek protein yapısı, sayı ve boyut bakımından çeşitlilik gösterirler. Proteoglikanlar yüksek derecede sülfatlanmış, negatif yüklü ve bu nedenle yüksek derecede hidratedir. Bu nedenle elastik, şok absorban ve sıkıştırabilirlik (kompresibilite) özellikleri bulunur. Son yıllarda bağ dokusunun statik yapıda olduğu

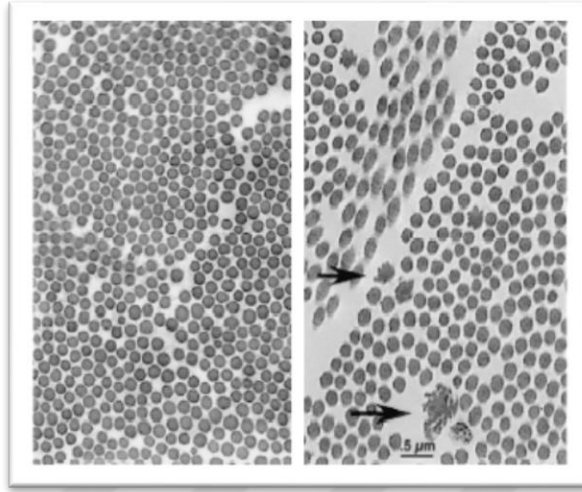
algısı oldukça değişmiştir. Bu kompleks yapının hücre diferansiyasyonunda, çoğalmasında, migrasyon, büyüme ve sağ kalımda aktif rol aldığı anlaşılmıştır [8, 9].

Neptun ve arkadaşları, fibrilin-1'in yapısal eksikliğinde Sadece Marfan Sendromu için değil aynı zamanda önemli biyolojik yollardan biri olan TGF Beta yolağının disregölasyonu ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Bu disregölasyon aort anevrizmasında, amfizem ve kas hipotonisinin nedeni olarak bulunmuştur. Bu gelişme ile Marfan Sendromu'nun sadece bağ dokusu hastalığı olarak değerlendirilmesi bakış açısı değişmiştir ve bu hastalığın sitokin sinyal salımı ve geniş çapta gelişimsel anomaliler ile giden bir durum olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Bağ dokusunda bulunması nedeniyle koagölasyon, platelet adezyonu ve immun barriyer görevleri bulunmaktadır [4].

2.1.1. Fibriler Kollajen Tip I, III ve V Biyosentezinde Defektler

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları (KBDH) 2 büyük grupta incelenmektedir. Bunlar kollajenopatiler ve elastinopatilerdir. Kollajenopatiler altında; Ehlers Danlos Sendromları (EDS), Osteogenesis imfektta, kollajenle ilişkili kondrodisplaziler ve Alport sendromu bulunur. Elastinopatiler ise; Marfan Sendromu ve diğer FBN1 ilişkili hastalıklar, Kutis Laksa sendromları ve Psödoksantoma Elastikum Sendromu'nu kapsar [8].

Uzun yıllardan bu yana EDS fibriler kollajen tip I, III ve V'in biyosentezinde oluşan defekt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk başlarda tanımlanan EDS tiplerin çoğunda bu kollajenlerin ya direct genlerinde ya da posttranslasyonel modifikasyonda görevli enzimlerdeki mutasyonun bu mekanizmadan sorumlu bulunmuştur. Bunlardan fibriller kollajenler; tip V kollajen yetersizliğinden Klasik EDS I/II, tip III kollajenden vasküler EDS-IV, tip I kollajenden Artrokalaz EDS sorumluyken, tip-I prokollajen biosentezinde rol alan enzim yetersizliğinden; lizilhidroksilaz-1 yetersizliği Kifoskolyotik EDS'den, prokollajen1-N-proteinaz yetersizliği ise EDS Dermatosparaksis tipinden sorumludur [10].



Resim 2.1. Normal kollajen ve EDS’de kollajen

Ehlers Danlos Sendromu’nun kifoskolyotik tipi ilk biyokimyasal olarak bulunan subtipidir. Kollajen biyosentezi ile ilişkili tanımlanan ilk hastalığı reprezente eder. Bu otozomal resesif hastalık kliniğinde deri hiperekstansibitesi, eklem laksisitesi, erken yaşta görülen ve progresif seyreden kifoskolyoz ve kas hipotonisi ile gider. PLOD 1 geninin homozigot ya da heterozigot mutasyonu nedeniyle oluşan Lizil hidroksilaz 1 eksikliği bu hastalığa neden olmaktadır. Bu enzim kollajen dokusu içindeki spesifik lizin kalıntılarını hidroksilizine katalize eder. Bu işlem sonrası da kollajenin gerilebilir ve güçlü yapısı oluşur [11].

Aslında tip I prokollajeni kodlayan gen mutasyonu genellikle osteogenesis imperfekta nedenidir, ancak bu molekülün bazı özel değişiklikleri ile bazı EDS subtipleri ile ilişkili olabilmektedir. Örneğin COL1A1 ve COL1A2 mutasyonları prokollajen tip 1’in amino (N)-proteinaz kısmının ayrılma defekti ile sonuçlanır ve otozomal dominant Artrokalazik tip EDS’nin mekanizmasından sorumludur. Primer bilateral konjenital kalça çıkıkları ve ciddi eklem hiperlaksisitesi ile presente olur. Tip 1 prokollajen amino-proteinaz enzim aktivitesi seviyesinde azalmanın ise biallelik ADAMTS2 mutasyonundan kaynaklandığı ve EDS resesif Dermatosparaksis tipinin görülmesine neden olduğu bulunmuştur [11, 12].

2.2. GENEL YÖNLERİ İLE EHLERS-DANLOS SENDROMU

2.2.1. Klinik Bulgular

Bu bölümde listelenen belirti ve bulgular EDS'nin bütün alt tiplerinde değişik derecelerde karşımıza çıkabilir, bu nedenle hastaları tüm özellikleriyle birlikte değerlendirmek gerekir.

2.2.2. Deri Özellikleri

Deri beyaz renkte ve mattır. İnce, pürüzsüz, yumuşak kadifemsidir. Derinin inceliğini, klinik olarak en iyi dördüncü parmağın proksimal falanksının dorsal yüzünde görülür. Yüz karakteristiktir, alında ve çenede erken çocukluk döneminden kalıntı olan düzensiz çizgiler, epikantik kıvrımlar, ilerleyen yaşlarda telekantus, göz kapağının sekonder kutis laksasına bağlı pitoz, yumuşak kartilajlı eğri bir burun, sıkışık dişler, yumuşak ve sarkık kulaklar vardır. Yaşlı hastalarda alında değişik ağısı paternde, horizontal ve vertikal kırışıklıklar görülür.

a) Kutanöz hiperekstansibilite: Bu özellik, EDS'nin esas belirleyici özelliğidir (EDS tip IV hariç). Deri ve mukoza hiperelastiktir, kolayca uzar ve bırakıldığında hemen geri döner. Kutis laksadan farklı olarak gevşek değildir. Deri aslında subkutan dokuya gevşek bir şekilde tutunur ve traksiyon uygulandığı zaman derinin geri kalanı da gelecekmiş gibi bir his oluşur. Bu özellik özellikle derinin sıkı yapımış olduğu tenar bölge ve göğsün üst kısmında çok belirgindir. Deri hiperelastisitesi mekanik kuvvete fazlaca maruz kalmadan test edilmelidir (önkolun iç yüzeyi gibi). Bebeklerin hiperelastisitesinin subkutan yağ dokusu nedeniyle belirlenmesi zor olsa da, erişkinde zaman içinde daha kolay anlaşılır. Dirsek eklemleri üzerinde gevşek deri katlantıları vardır, avuç içleri çok buruşuktur, el derisinin görünümü bol bir eldivene benzer. Ayak tabanları ise ayağa bol gelen bir çorap giyilmiş gibi görünür. Kutanöz hiperekstansibilite vücuttaki yere göre değişiklik gösterir. EDS'li yaşlı bireylerde de zamanla kutis laksa gelişebilir, anormal gevşek deri görülebilir (göz kapaklarındaki blefarodermatoşalaz gibi). Aslında etkilenmiş bireylerde ve normal insanlarda elastisite modülü yaşla birlikte artar. Kadınlarda daima erkeklere göre daha fazladır [1, 13].

b) Doku frajilitesi (dermatoreksis): Bu durum minör bir travma sonrası dermis ve mukozanın ayrılması olarak tanımlanır. Daha sık olarak diz, dirsek gibi basınca maruz kalan bölgelerde ve alın, çene ve baldır gibi travmaya açık bölgelerde görülür. Yaranın ağzında, subkutan yağ lobülünden dışarı uzanan ‘balık ağzı’ görünümü vardır. Elastisitesi nedeniyle yara kenarları retrakte olur ve damarlara bası yapar, bu nedenle az miktarda kanama olur. Dikiş atma sırasında cildi geçerken açılmalar meydana gelebilir. Bu nedenle genelde deri sütürü çok zayıf olarak tutar. Ek olarak yara iyileşmesi gecikmiştir. Primer yara iyileşmesi sonrasında skarın gerilmesi tüm EDS tiplerinin karakteristik özelliğidir. Deri geniş, parlak ve incedir; ‘sigara kağıdı’, ‘yanık skarı’ görünümündedir. Tekrarlayan travma sonrasında skarların sınırlarında sıklıkla koyu pigmente, ince kırışıklıklar ve telenjektazik görünüm oluşabilir. Çocukluk çağında ilk adımlama dönemi başladığı sırada düşmeler sonrasında çok sayıda laserasyonlar meydana gelir. Erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Yaş ilerledikçe unstabil eklemler, kas hipotonisi nedeniyle tökezleme ve düşmeler sonrasında deri laserasyonları görülme sıklığı da artmaktadır. İnce derili hastalarda deri ayrılmalarına yatkınlık daha sık görülmektedir. Hastanın yaşı ilerledikçe deri ayrılması giderek azalır, ancak bunun nedenin bağ dokusu ile ilgili değişiklikler mi yoksa yaş ilerledikçe travma maruziyetinin daha az olmasıyla mı ilişkili olduğu hala net bilinmemektedir. Kural olarak vücuttaki skar derecesi ve miktarı büyüdükçe, deri operasyon ya da müdahaleler sırasında yumuşak doku yırtılmalarına daha yatkın hale gelecektir [1, 13].

c) Kolay morarma ve burkulma: Kolay ezilme ve burkulmalar bir pediatristin karşılaştığı en sık yakınmalardır. Perivasküler bağ dokusu ve küçük damar duvarlarının kolay aşınması bu duruma neden olmaktadır. Diş fırçalama sonrasında diş eti kanamaları, diş çekimi sonrasında masif diş kanamaları sıktır. Gastrointestinal kanama ve hemoptizi nadirdir (vasküler EDS hariç). Kanamaya yatkınlık koagülopati açısından ileri tetkik gerektirebilir. Vücutta bazı anormal morarma vakalarda çocuk istismarından da sıklıkla şüphelenilir [14]. EDS hakkında farkındalığın daha da artması sonucunda bazı hastalarda pıhtılaşma faktörü ve trombosit anormallikleri tanımlanmıştır. Bunlar genelde rastlantısal olgulardır, birçok olguda bu değerler normal olarak bulunur [15].

d) Molluskoid psödötümör ve sferoidler: EDS'de derinin patolojik mekanik özellikleri nedeniyle mikrotravma ve basınca maruz kalan bölgelerde çeşitli sekonder lezyonlar meydana gelir. Molluskoid psödötümörler dirseklerde ve dizlerde basınca maruz kalmış bölgelerdeki kümelenmiş iri skar dokusuna verilen isimdir. Sıklıkla anaokuluna başlandığı dönemde ortaya çıkar. İlk kez 1891'de Tschernogubow ve 1908'de Danlos tarafından özellikleri tanımlanmıştır. [2]. Bu lezyon sık mikrotravma, kanama, fibrotik skar sonucunda oluşur. Spontan rüptüre olabilir ve nekrotik materyal drene olabilir. Sferoidler (sferüller) küçük, kistik yapıda, serttir. Kemik oluşum üzerinde kol ve bacaklarda subkutan doku içinde serbestçe oynar. Hastaların yaklaşık üçtebirinde görülür. X-ray'de içte yarı saydam, dışta ise kalsifiye bir katman görünümü vardır. Sferoidler kanlanma desteğini kaybetmiş, sonrasında fibröze ve kalsifiye olmuş subkutan yağ lobülleridir. Alternatif olarak enkapsüle subkutan mobil sert olmayan lipom olarak da tanımlanabilirler [1, 13]

e) Diğer dermatolojik özellikler: Hiperkeratotik foliküller ve papüllerden oluşur. Bunlar küçük, ağrılı, reverzibl herniasyonlardır. Özellikle ayakta durur pozisyondayken ayağın lateral ve medialinde görünür. Bu foliküller elastozis perforans serpiginoza (MIM 130100), mikozis, akrosiyonoz ve soğuk şişliğinden ayırt edilmelidir [1].

2.2.3. Eklem ve Bağların Özellikleri

a) Eklem hipermobilitesi: Hipermobilité olarak da adlandırılır. Eklem kapsülünü, tendon ve ligamanlar gevşektir ve kas hipotonisi mevcuttur. Bu hastalar için bazen bir eğlence kaynağıdır. Tarihte, gösterilerde akrobat olarak yer aldıkları bilinmektedir. Diğer bir taraftan hastalara yürürken, yazı yazarken ve diğer birçok aktivite esnasında zorluğa neden olur. 'Çift taraflı eklemli misin?' ya da 'Parmağınla bu hünerleri yapabilir misin?' soruları EDS'nin en göze çarpan hareketlerini; parmakları geriye bükme, ayakbileğini ense arkasına getirme, başı yeriye doğru bükerek her iki diz arasına yerleştirme gibi hareketleri görmemizi sağlar [1, 2]. Eklem laksitesisi hem küçük hem de büyük eklemler için genel bir kural olarak kabul edilebilir. Çocuk yürümeye başladığında sıklıkla farkedilir. Yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak, vücudun dominant

olarak kullanılan kısmına bağı olarak değişkenlik gösterir [1, 16]. Gebelikte artar, zamanla azalır [17]. Objektif olarak eklem hipermobilitesini derecelendirmek için bazı basit skorlama sistemleri bulunmuştur. Bunlardan en yaygın kabul edilene kantitatif bir değerlendirme olan Beighton skorudur [1, 2, 18]. Ligaman laksitesisi, parmağın distal falanksı çekildiğinde dikkate değer miktarda parmağın uzaması veya radyolojik olarak eklem aralığının artması olarak da gözlenebilir. Bazen kuğu boynu deformitesi görülebilir [19].

b) Eklem instabilitesi: Gevşek ligaman ve zayıf kas tonusu sonucu gelişir. Stabil olmayan ekstremiteleri nedeniyle çocuk geç yürür ve düşmeye meyillidir. Stabil olmayan ayak bilekleri ve dizler için sıklıkla bandaj desteği gerekir. Yürüyüş tipiktir, ayak yere sertçe geniş tabanlı basar kalça hiperekstansiyona gelir. Topuklu ayakkabı ile yürüyüp koşmak nerdeyse imkansızdır. El sıkışma oldukça karakteristiktir. Bazen ilk anda tanıda bizi yönlendirir. Ellerin iskelet kas yapısı basınçla birlikte içeri çökecekmiş gibidir, tokalaşıldığında adeta elinizin altında içi küçük kemiklerle dolu torba gibi bir his oluşur. Başparmağın instabilitesi nedeniyle trapeziometakarpal anormallikler olabilir. Büyük ve ağır nesnelere kaldırmakta ya da şişe kapağı açma hareketinde zorluk yaşanabilir. Örnek verecek olursak, hastaların çoğu arkadaşlarının evlerinde bulaşık yıkamak gibi aktiviteleri yapmak istemezler, çünkü çoğunlukla tabakları kırabilirler. Bu ve buna benzer sakarlıklar EDS’de sık görülür. Spinal deformite arka grup kasların gerginliğe bağlı gelişebilir, torakolumbar kifoskolyoz olarak görülebilir, yaşla birlikte progrese olur. Pektus excavatum yada pektus karinatum gibi göğüs deformiteleri de görülebilir. Spondilolistezis nadirdir. Ayak deformitesi en belirgin bulgudur. İntrauterin malpozisyona bağlı olarak konjenital club foot deformitesi görülebilir. Oynar eklemler deforme ve hiperfleksibl ayak parmaklara neden olur. Statik ve dinamik pes planus deformitesi, talipes eqinovarus ve hallux valgus deformiteleri görülebilir [1, 18, 20].

c) Dislokasyonlar (çıkıklar): Omuz, patella, parmaklar ve başparmak, kalça, radius ve klavikulanın habitüel çıkıkları yaygındır. Eklem laksitesisinin derecesi ile orantılı olarak sıklığı değişir. Çıkıklar spontan olarak kendiliğinden düzelebilir. Omuz çıkıkları günlük hayatta paltonun kolunu giyerken ya da sınıfta ders esnasında söz almak

için el kaldırırken yapılan basit hareketler sonrasında olabilir. Başparmağın interfalangial eklemlerindeki dislokasyonu sonrasında çimdikleme ve yakalama gibi oppozisyon hareketlerinde zorluklar yaşanır [19, 21].

d) Eklem efüzyonu: Sıklıkla görülür. Persistan ya da rekürren olabilir. Yapılan aktivite ile ilişkili olarak üzerine ağırlık binen diz, ayak bilekleri, dirsekler ve parmak eklemlerinde görülür. Daha sıklıkla günün sonunda görülür. Eklem laksitesinin derecesine bağlı olarak efüzyona da yatkınlık artar [20, 22]. Hemartroz özellikle vasküler tip EDS’de sık görülmektedir [15].

e) Kronik eklem ve ekstremitte ağrısı: En sık yakınmadır, iskelet radyogramları normaldir. Sıklıkla ağrının anatomik lokalizasyonu zordur. Osteoartrit daha belirgindir. Ağrı dominant olmayan elde daha fazladır. Ağrı gebelik sırasında artar, çünkü bu süreçte eklem mobilitesi artmıştır. Hiper mobil tip EDS hastalarında Klasik EDS ve vasküler EDS’ye göre ağrı, şişlik, çıkık ve ortopedik işlem hikayesi daha fazladır [19, 20, 23].

f) Ortopedik özellikler: EDS’de görülen belirgin ortopedik anormallikler azalan sıklık sırasıyla: pes planus, eklem dislokasyonu, spinal deformite, eklem efüzyonu, göğüs kafesi deformiteleri, osteoartrit, yumru ayak, konjenital kalça çıkığıdır [1, 20, 23].

g) Komplikasyonlar: *Osteoartrit:* Eklem instabilitesinin sonucunda gelişen önemli bir problemdir. Ana yakınmaları sıklıkla diz, eller, ayak bilekleri ve omuzlarda başlar [19, 24].

Bursit: Olekranon ve prepatellar bölgede, genişlemiş bir bursa ile karşılaşılır. Bu durumu aynı bölgede oluşan hematoma ve molluskoid psödötümörden ayırt etmek gerekir. Bu bursanın eksizyonu ile iyi sonuçlar alınabilmektedir [1, 25].

Osteopeni: Osteopeninin eski adlarıyla EDS VI, VIIA, VIIB, VIIC’de yeni adlarıyla artrokalazik tip ve kifoskolyotik tip EDS’de sabit bir bulgu olduğu saptanan kadar EDS’de kemik tutulumu olmadığı sanılmaktaydı. Artrokalazik tip EDS içinde kemik fraktürlerine yatkınlık da bildirilmiştir [1, 26].

Dural ektazi: Spinal kanalın genişlemesiyle alt ekstremitelerde güçsüzlük, anormal duruş ve yürüyüş olan klinik yakınma birlikte olan ve aktif şikayeti olmayan vakalar bildirilmiştir. Dural ektazi ve spinal kanal genişlemesi Marfan sendromunda EDS’ye

göre daha sık bildirilmiş olup major tanı kriterlerindedir. Bazı küçük hasta grubunda yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sırt ağrısı ve siyatik yakınması olan hasta grubu tanımlanmıştır [1, 4, 27].

EDS'nin radyolojik görünümü teleskopik parmaklar, kalsifiye sferoid ve spondilolistezis olarak bulunabilir. Osteoporoz kifoskolyotik EDS'nin bulgusudur, daha az derecede dermatosparaktik ve artrokalazik EDS'de de bulunur. Oksipital horn sendromunda (EDS IX) ve EDS VII ekzostoz görülür. Vasküler EDS'de akroosteoliz, artrokalazik ve dermatosparaktik EDS'de Wormian kemikler görülür. [1].

2.2.4. Doku Zayıflığı

2.2.4.1. Kardiyovasküler Özellikler

Yapısal kardiyak malformasyonlar çok nadirdir, hatta çoğunlukla rastlantısal olarak ortaya çıkar. Mitral kapak prolapsusu (MVP) sıklıkla, daha az sıklıkla da triküspit pralapsusu görülür. Mitral valve prolapsusu tanısı EKO, BT ya da MR ile yapılmalıdır. Aort dilatasyonu eskiden sanıldığı kadar az değildir. Dolan ve arkadaşları klasik EDS'li 12 hastada ve hiper mobil tip EDS 'li 18 hastada ortalama aortik çapları normal aralığın üzerinde saptamışlardır [28].

Küçük bir hastada saptanan aort dilatasyonu progresif seyredebilir. Anuloaortik ektazi ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. Geniş arterlerin spontan rüptürü, intrakraniyel anevrizma, arteriovenöz fistüller vasküler EDS için tipiktir, bazı klasik tip EDS'de de görülebilir [1, 28]. Ortostatik intolerans ve kronik yorgunluk sendromu klasik ve hiper mobil tip EDS' de bildirilmiştir [29]. Bağ dokusu anormalliği venöz göllenmenin artmasına, hemodinamik yanıtın artmasına neden olur. Akrosiyanoz da sık görülür.

2.2.4.2. Gastrointestinal ve Pulmoner Komplikasyonlar

Doku frajilitesi sonucu gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar görülebilmektedir. Oral mukoza frajildir, kolayca morarır ve kanar. Diş eti kanaması çok siktir. Gingival doku hasarına bağlı periodontal hastalıklar gelişir ve erken diş kayıpları ile sonuçlanır. Dişin enamel kısmının hipoplastik alanları, patolojik dentin oluşumu,

sivri dişler ve geniş miktarda hamurumsu diştaşları olur. Histolojik anormallikler amelodontinal, sementodontinal bileşke yerleri, düzensiz yapıda sekonder dentinal tübüller, vasküler dentinal inkluzyonlar, fibrinoid gingival tortu mevcuttur [30]. Temporomandibular eklemin kronik habitüel luksasyon ve artrozu sonucu nadiren kondilektomiye gereksinim duyulabilir. Gorlin bulgusu (dilinin ucunu burnun üzerine değdirebilme) EDS hastalarının %50'sinde mevcuttur (kontrol grubu %10). Konuşma ve yutmada zorluk olan birçok vaka bildirilmiştir. Birçok hasta sesini doğru kullanamadığından dolayı, bağırarak konuşabilir. Rekürren afoni görülebilir, sistematik ses eğitimi gerekebilir. Özellikle vasküler tip EDS (eski adıyla EDS tip IV)'de gastrointestinal komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunlar: gastrik, duodenal, kolonik divertiküller, viseroptozis, gastrik atoni, megaözefagus ve megakolondur. Kabızlık kalın barsağın gevşekliği nedeniyle en sık sorunlardan biridir. Gastroözefagiye reflü ve irritabl barsak sendromu klasik ve hiper mobil EDS'nin en sık komplikasyonudur. İnguinal ve abdominal herni siktir, cerrahi düzeltmeden sonra tekrarlayabilir. Femoral, insizyonel ve diyafragmatik herniler, diyafram evantrasyonu vakaları da bildirilmiştir. Gastrik, duodenal, jejunal, kolonik divertikül perforasyon ve kanamaya yol açabilir [31]. Rekürren rektal prolapsus 4-5 yaş öncesi düzelme gösterebilir [22, 32, 33].

Hemoptizi, hemotoraks, spontan ve rekürren pnömotoraks, mediastinal ve subkutan amfizem tipik EDS'de görülebilir. Trakeobronşiomegali de bildirilmiştir. Mesane divertikülü gibi üriner sistem anatomik bozuklukları sık görülür, sıklıkla asemptomatiktir. Cuckow ve arkadaşları 24 mesane divertiküllü, %80'i 16 yaş öncesinde tanı almış olan, yaşları 1.5- 49 yaş arasında erkek hasta grubu olan bir çalışma bildirmişlerdir. Vesikoüretral reflü üriner sistem enfeksiyonları ve böbrek yetmezliğine neden olur. Çok sayıda ve geniş divertikül ise kutis laksa ve Menkes/oksipital horn sendromu (eski adı ile EDS IX) için tipiktir [34, 35].

Deri ve birçok organın doku frajilitesi (iskelet sistemi hariç) herhangi bir nedenle bu hastalarda operasyon sırasında karşılaşılan cerraha kötü bir sürpriz olabilir. Otopsi serilerinde de patolojik için de aynı durum geçerlidir.

2.2.4.3. Oftalmolojik Özellikler

Göz gibi çok hassas ve kompleks bir organ, bir çok mekanizma ile etkilenmiştir. Ekstraoküler bulgular sık değildir. Keratokonus (santral kısmı şişmiş ve incelmış kornea), megalokornea, mikrokornea görülebilir (daha sık olarak EDS VI'da görülür, ancak nadiren klasik EDS'de de görülebilir). Göz küresinin distorsiyonu ve enine aksın artması sonucu miyopi, lens sublüksasyonu, sklera ve korneanın daha hassas olması, damarsal düzensiz çizgiler, retinal ayrışma/dekolman, retinal hemoraji görülebilir. Göz yorgunluğu, baş ve boyun yorgunluğu görülebilir. Vasküler EDS'de retrobulbar arteriovenöz fistül nedeniyle pulsatil egzoftalmus görülebilir. Kollajen V gen mutasyonu olan klasik EDS'de korneal yetersizlik ve görmede azalma beklenmez [1].

2.2.4.4. Nöromusküler Özellikler

Yenidoğanda, özellikle prematürelde primer kas hipotonisi siktir. Özellikle vasküler EDS'de çok ciddi olabilir. Etkilenmiş yenidoğanlar anneyi düzgün ememez. Clubfoot ya da kalça dislokasyonundan şüphelenildiğinde çoğunlukla nöromusküler hastalıktan da şüphelenilir. Nedeni anlaşılamayan tüm 'floppy infantlarda' nöromusküler incelemeler yapılmalıdır, ancak ayırıcı tanıda EDS akılda tutulmalıdır. Doğumda makat geliş sıklığının artmasındaki en önemli nedenlerinden biri hipotoni ve artmış eklem laksisitesi olarak sayılabilir. Ayrıca Erb felci ve kalça dislokasyonuna neden olur. Doğum esnasında ya da daha sonrasında buradaki traksiyon, hematoma ve çıkıklara sekonder brakial ve lumbal plexus sinir basıları bildirilmiştir. Prematürite ve doğum travmaları nedeniyle intrakranial hemoraji, RDS, sepsis, epilepsi gibi komplikasyonlar olabilir [1].

Çocuklarda hipermobilité ve konjenital kalça dislokasyonu nedeniyle motor gelişim geri olabilir (geç yürüme, sık sık tökezleme ve düşme). Eklem laksisitesi ve instabilitesi nedeniyle hareketten kaçınma ve bu nedenle de hipotoni ve kas gelişimde gerilik görülmektedir. Yorgunluk oldukça sık bir yakınmadır. Çocuklarda bacak alt kısımlarda özellikle gece ağrıları mevcuttur, zamanla kaybolur [24]. Histolojik olarak kaslarda bağ dokusunun çok seyrek olduğu gösterilmiştir, bu nedenle kas demetinin bir

arada tutulması oldukça zordur. Kas fibrilleri kasıldığı zaman paralel yapılarını kaybederler, bu da mekanik etkinin kaybına neden olur. Golgi yapılarının disfonksiyonu hipotoninin etiolojisinde diğer bir faktördür [9]. Hipermobile sendromunda zeka normal olmasına rağmen bozulmuş eklem propriyosepsiyon tariflenmiştir, ancak mekanizma hala bilinmemektedir [36].

Nadiren hastalar tansiyon ölçme, bir havlu ile kurulama gibi vücuda sürtünme değme hareketi uygulandığında kutanöz hiperaljezi ve hiperestezi tarifler. Bazı hastalar minör cerrahi işlem (oral ve dental müdahaleler) esnasında yetmeyen lokal anestezi nedeniyle histerik olarak yanlış adlandırılabilirler. Lokal anestezinin bu az etkisinin nedeni gevşek bağ dokusunun arasında hızlıca dağılmasıdır ancak bu durumu kompanse etmek için sanılanın aksine miktarı artırmak doğru değildir [37]. En ciddi nörolojik komplikasyonlar ise multiple anevrizma ya da arteriovenöz fistülün neden olduğu intraserebral hemoraji, geçici afazi ve körlük, hemipleji ve inmedir; bunlar vasküler EDS'nin tipik bulgularıdır [16]. İskelet kas deformiteleri, özellikle yüzde oluşan biçimsiz skarlaşma gibi nedenlerden dolayı birçok kronik hastalıkta olduğu gibi burada da psikososyal sıkıntılar yaşanabilir.

2.2.4.5. Gebelik, Doğum ve Jinekolojik Özellikler

EDS'li bir kadının gebeliği, kendisine olduğu kadar yenidoğan bebeğine de bazı riskler getirmektedir. Fetal komplikasyonlar membranların prenatal rüptürü (eğer fetüs etkilendiyse) ve prematüredir. Normal bebeklerde ise membranlar rüptüre olmamıştır. Buradan anlaşılacağı üzere fetal membranlar fetüs ile aynı doğrultuda etkilenmektedir. Eğer fetüs etkilendiyse hipotoniktir, makat presentasyonu sık görülür. Kalça çıkıklığı, kol yaralanmaları ve brakial pleksus yaralanması görülebilir.

Gebelik sırasında eklem laksitesi artar. Gebelik striasının olmayışı kadını mutlu eden bir durumdur; fakat bacaklarda variköz venler ve vulvada variköz yapı daha da belirginleşir. Servikal yetmezlik gelişebilir, bu nedenle prematür doğum ya da düşükler meydana gelebilir. Büyük abdominal herniasyonlar ve yaygın sırt ağrısıyla giden spinal deformite görülebilir. Doğum sırasında perineal yırtık, epizyotomi insizyonları, forseps yırtıkları, uterus ve mesanenin prolapsusu sonrasında ciddi pre ve postpartum kanamalar

görülebilmektedir. En sık klasik EDS ve vasküler EDS' de olur. Uterus ve arterlerin rüptürü tipik olarak vasküler EDS'nin tipik komplikasyonlarıdır. Pubik simfizis gelişebilir ve birkaç ay ağrıya neden olabilir. Deride, mukozada ve uterusunda sülürlerin açılması EDS'de sık görülen komplikasyonlardandır. Disparoni ve seksüel disfonksiyon klasik ve diğer tipteki EDS' lerde nadiren görülür. Doku frajilitesi sonrasında küçük yırtıklar olur. External genitalya ve vajinada bu sebeple rekürren bakteriyel enfeksiyonlar olur [1, 17].

2.3. HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM

EDS alt gruplarında birbirinden farklı özellikler gösteren bir antitedir. Altta yatan genetik defekt, her alt tipinde farklıdır. Buna bağlı cilt, eklem, kan damarları ve iç organlarda görülen klinik bulgular da değişkenlik göstermektedir. Birçok genetik hastalıkta olduğu gibi, EDS tanısı konulurken de ilk adım klinik farkındalıktır. Doğru klinik tanı, uygun genetik testin seçiminde çok önemlidir. EDS tanısının konulması, semptomatolojinin kafa karıştırıcı olabilmesi ve klinik bulguları ayırt etmede doğru karar verememe ile oldukça güçleşebilmektedir [3, 25, 38]. Dahası bazı tipleri oldukça nadirdir. Klinisyenler hekimlik hayatlarında bunları ya çok az görürler ya da hiç göremezler. Birçok EDS tipi çocukluk çağında presente olur. Vasküler EDS, erişkinde ani ölüm nedenlerinden biridir. Bu nedenle etkilenmiş ancak asemptomatik bireylerin taranması ile hastalık ayırt edilmeli ve izlemleri yapılmalıdır. Hiperekstansibl, ince derili ve gevşek eklemli bu hastaların değerlendirilmesi klinik tecrübe ister, özellikle orta derecede bulguları olan hastalarda ve onların yaş, anatomik lokalizasyon, cinsiyet ve ırksal özellikleri akılda tutularak sınıflandırılması önemlidir. Hiperekstansibl eklemler, kolay morarma, geç yara iyileşmesi, habitüel çıkık hikayesi, eklem efüzyonları ve rekürren herni hikayesi tanıda EDS'yi akla getirmelidir. Bir sonraki basamak pozitif aile öyküsü olması ve prematürite, makat geliş, motor gelişim basamaklarını sorgulayan detaylı özgeçmiştir. Detaylı anamnez klinik tanıda yeri çok önemlidir. Eğer bir bağ dokusu hastalığının varlığı gösterilmişse, bunun EDS gibi bir hastalığın bulgusu mu, yoksa daha farklı bir genetik sendromun komponenti mi olduğu mutlaka düşünölmelidir. İstisnai durumlar olmakla birlikte, eğer bir hasta mental retasyon ve dismorfolojik

özellikler çok belirginse ayırıcı tanıda EDS'den uzaklaşılır. Eğer klinik ve anamnestik bulgular EDS gibi izole bağ dokusu hastalığına işaret ediyorsa, ayırıcı tanı ve EDS nin hangi alt tipine uygun olduğunu bulabilmek için referans kitaplar, sinoptik tablolara bakılmalıdır. Deri hiperelastisitesi ve eklem hiperekstansibilitesi bazı araçlar kullanılarak semikantitatif olarak derecelendirilebilir. Konjenital bilateral kalça dislokasyonu, generalize bir eklem laksisitesi olmadan yenidoğanda ve bebeklerde EDS tanısı koymak zordur. Yağ dokusu sağlıklı bebeklerde fazladır ve derinin hiperelastisitesini gizler. Yenidoğanda kas hipotonisi sıktır ancak nonspesifiktir. Çocuk yürümeye başlayıp düşene kadar ezikler ve deri ayrılmaları görülmez.

Yaşam boyunca olası EDS tanısı için klinisyeni uyaran bazı bulgular aşağıda listelenmiştir. Özellikle çocuklarda EDS tanısı şu bulgulardan biri ya da birkaçı mevcutsa ve bunların varlığı başka bir nedenle açıklanamıyorsa akla gelmedir [39].

- Geç yürüme ve eklem hipermobilitesi
- Anormal morarma ve kanama
- Açıklanamayan damar rüptürü ya da diseksiyonu
- Doku frajilitesi, atrofik skar ya da deri hiperekstansibilitesi
- Semptomatik eklem hiperobilitesi ve/veya dislokasyonu
- İçi boş organ rüptürü

EDS şüphelenilen hastaya sistematik yaklaşım ve farklı alt tiplerinin klinik özelliklerinin iyi bilinmesi ve ayırt edilmesi ile tanıya yönelik gereksiz ve pahalı testlerin yapılması önlenabilir [38, 39].

2.4. EHLERS-DANLOS SENDROMU SINIFLAMASI, TARİHSEL GELİŞİM

EDS sınıflandırılması ilk defa 1970'da Beighton ve 1972'de McKusick tarafından yapılmıştır [2]. Daha sonra 1986 yılında Berlin' de bu adlandırma tekrar düzenlenmiştir. **1997 Villefranche'de** EDS sınıflamasıyla fenotip, kalıtım paterni ve biyokimyasal ve moleküler defekti baz alınarak 6 subtipi tanımlanmıştır [3]. Kollajen tip I, III ve V biyosentez ve yapısını etkileyen genetik defektler, EDS sınıflaması içerisinde yer almaktadır. Klasik, hipermobil ve vasküler subtipi oldukça sıktır; kifoskolyotik, artrokalazik ve dermatosparaktik tipi ise oldukça nadir görülür. Her alt tip için major ve minör tanı kriterleri tanımlanmıştır. Zaman içerisinde 1988'de yayınlanan tanı kriterleri EDS ve diğer fenotipik olarak ilişkili durumlar ve EDS tiplerini ayırt etmede yeterli olmadığı görülmüştür. Son yıllarda bazı EDS varyantlarının klinik ve moleküler tanımlanmasıyla bu sınıflama genişletilmiştir. Yeni bilgilerin elde edilmesiyle, kollajenin yanında diğer ECM komponentlerinin biyosentezini, sinyal yollarını ve interselüler hücre trafiğini etkileyen genetik defektlerin de EDS patogenezinde rol aldığı anlaşılmıştır [1, 3, 9, 33].

Villefranche sınıflaması hala yaygın olarak kullanılmaktadır. EDS'nin bazı tiplerinin moleküler olarak açıklanması ile birlikte bu grup hastalıkların sınıflanmasına yeni bir boyut gelmiştir. EDS sınıflamasının bir revizyonu 'Villefranche Nosology', 1997'de EDS'nin her tipin nedenini özellikle ele alınmıştır. Her tip için major ve minor tanı kriterleri tanımlanmıştır ve mümkün olan laboratuvar bulgularıyla desteklenmiştir. Bu basitleştirilmiş sınıflama 1) Klinik ve araştırmalar için tanıda istikrar olması, 2) hastalığın geçmişi ve seyrinin bilinmesi, 3) yönetim, 4) genetik danışmanlık, 5) yeni araştırma alanlarının bulunmasını amaçlamıştır [39].

Villefranche Nozolojisi'nde, EDS nin sınıflaması için 6 major tip gösterilmiştir. Her tipin major ve minör diagnostik kriterleri sıralanmıştır. Major kriterler ayırıcı tanıda daha spesifiktir, çünkü toplumun diğer bireylerinde sık rastlanmaz. Klinik tanı için bir yada daha fazla major kriterin varlığı ve mümkün olduğunca da laboratuvarla desteklenmesi moleküler temeli bilindiği zaman önemli hale gelir [3, 25].

Minör kriterler daha az spesifiktir, major bir kriter olmadığı zaman tek başlarına ayırıcı tanıda yetersiz kalırlar. Onların tek başlarına varlığı diğer EDS benzeri

durumlarda, EDS sınıflaması önce klinik zeminde yapılır, daha sonra klinik zeminde en çok kalıtım paterin göz önüne alınarak ve eğer mümkünse biyokimyasal ve moleküler analiz yapılır.

Klasik, hiper mobil ve vasküler subtipi oldukça sıktır; kifoskolyotik, artrokalazik ve dermatosparaktik tipi ise oldukça nadir görülür. Klinik olarak ciddi etkilenmiş bireylerde kesin tanıya gitmesi kolay olmaktadır, ancak daha hafif semptomları olan bireylerin tanısı gecikerek atlanabilir ve malpraktislere yol açabilir. Diğer bir taraftan da sporadik vakalarda ciddi bulgular gelişir ve tanı alamadan erken kaybedilebilirler (vasküler EDS). Aynı alt tipteki hastalardaki klinik farklılık, aile içindeki klinik varyabiliteden kaynaklanmaktadır (eski sınıflamaya göre EDS I, II, IV, VI, VII, X). Genotopün tanımlanması daha düzgün fenotip tanımlanmasına da olanak verir. Son yıllarda bazı EDS varyantlarının klinik ve moleküler tanımlanmasıyla bu sınıflama genişletilmiştir Yeni bilgilerin elde edilmesiyle şu durum anlaşılmıştır ki, kollajenin yanında diğer ECM komponentlerinin biyosentezini, sinyal yollarını ve interselüler hücre trafiğini etkileyen genetik defektler de EDS patogeneğinde rol almaktadır. Bu nedenle mevcut Villefrance sınıflaması tartışmasız tekrar gözden geçirilmeli ve genişletilmelidir [25] (**Tablo 2.2**).

2.5. EHLERS-DANLOS SENDROMU PREVALANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

EDS prevalansı ile ilgili bir rakam bulunmamaktadır. Beighton Güney İngiltere’de 1/156.000 gibi bir oran vermiştir. McKusick [1], EDS’nin en sık herediter konnektif doku hastalığı olduğunu söylemiştir. Hastaların ancak az bir kısmının tanı aldığı düşünülmektedir. Semptomların ara ara ve tek başına görülmesi hasta ve doktor için alarme edici olmayabilir. Örneğin tek başına kolay morarma, patellanın habitüel çıkıklığı ya da rekürren inguinal herni şikayeti ile gelen hastada bütün bu şikayetler tek başına generalize bir hastalığın bulgusu gibi düşünülmebilir. Siyah populasyonda sıklık %9 olarak bildirilmiştir. EDS sıklığı etnik ya da ırksal predispozisyondan bağımsız olarak 1/5000 doğumda bir görülür [9].

Tablo 2.2. Villefranche EDS sınıflaması ve ilave yeni EDS varyantları [3, 8, 18, 40]

EDS subtipi	Kalıtım paterni	Protein	Gen	Klinik özellikler
Klasik (Tip I/II) OMIM 130000, 130010	OD	Prokollajen tip V	COL5A1/ COL5A2	Eklem hipermobilitesi, deri hiperektansibilitesi, atrofik skarlar
Hipermobilité (Tip III) OMIM 130020	OD	Bilinmiyor (Tenascin X nadir)	? TNX-B	Eklem hipermobilitesi, minimal deri bulguları
Vasküler/ Arteriel (Tip IV) OMIM 130050	OD	Prokolajen tip III	COL3A1	Şeffaf, ince deri, belirgin ekimozlar, küçük eklemlerde hipermobilité, artmış arteriel ruptür riski, barsak, uterus
Kifoskolyotik (Tip VIA, VIB) OMIM 225400	OR OR	Lizil hidroksilaz-1	PLOD1 ZNF469	Kifoskolyoz, hipermobilité, kas hipotonisi, deri hiperektansibilitesi
Artrokalez (Tip VII A/B)	OD	Prokollajen tip I	COL1A1/ COL1A2	Aşırı eklem hipermobilitesi, bilateral konjenital kalça çıkığı
Dermatosparaksis (Tip VII C) OMIM 225410	OR	Prokollajen-I-N-proteinaz	ADAMTS 2	Kısa boy, mavi sklera aşırı frajil ve kadifemsi gevşek deri, belirgin ekimozlar
Diğer nadir tipleri				
Kardiyak-valvüler OMIM 225320	OR	Alfa (I) kollajen zincir eksikliği	COL1A2	Kardiyak valvuler yetersizlik, eklem hipermobilitesi, artmış deri ekstansibilitesi Aritmi, atrial fibrilasyon ve septal defektler, sol ventrikül genişlemesi
Vasküler benzeri	OD	Prokollejen tip I (R-C)	COL1A2 (Arg-to-Cys subst)	Orta büyüklükteki arterlerde yırtılma eğilimi, eklem hipermobilitesi, deri hiperektansibilitesi, osteoporoz
EDS/ OI birlikteliği	OD	Prokollajen tip I (N-propeptit ayrımında gecikme)	COL1A1/ COL1A2	Klasik EDS benzer bulgular, hipermobilité, kısa boy, osteoporoz, mavi sklera, kemik kırılabilirliği
Tenascin-X defektli OMIM 606408	OR	Tenascin-X	TNX-B	Deri hiperektansibilitesi, belirgin morarmalar, normal nedbeleşme, eklem hipermobilitesi, ilerleyici eklem kontraktürleri, kas zayıflığı

FKBP14 ilişkili OMIM 614557	OR		FKBP14	Ağır kifoskolyoz, miyopati, sağırılık
Muskulokontraktürel OMIM 601776 OMIM 615539	OR	Dermatan-4-sulfotransferaz-1	CHST14, DSE	Deri inceliği, hiperektansibilitesi, eklem hiper mobilitesiyle beraber konjenital el ve ayak kontraktürleri, kifoskolyoz, dismorfik yüz, oküler, gastrointestinal, urogenital ve/veya kardiyak malformasyonlar.
Spondilocheirodisplastik OMIM 612350	OR	ZIP13	SLC39A13	Spondiloepifizer displazi, hafif kısa boy, kolay moraran, hiperelastik deri, ellerde avuç içi çizgilenmeler, fuziform parmaklar ve kontraktürler[40]
Progeroid OMIM 130070	OR	XGPT defekti	B4GALT7	Gevşek, elastik deri, kıvrıkcık ince saç, alopesi, yaşlı görünüm, eklem hiper mobilitesi, ince nedbeler, hipotoni, periodontit
B3GALT6 defektli OMIM 615349 OMIM 271640	OR		B3GALT6	Deri frajilitesi, eklem hiper mobilitesi, ilerleyici eklem kontraktürleri, kemik kırılabilirliğiyle beraber Spondiloepimfizyal displazi, ağır kifoskolyoz, mental retardasyon
Brittle (fajil) kornea sendromu tip I OMIM 229200	OR	BCS1	ZNF469	Mavi, frajil sklera, korneada belirgin incelme, yırtılma, keratokonus, hiper mobilitate, atrofik skarlar, sağırılık
Brittle Kornea Sendromu tip II OMIM 614170	OR	BCS2	PRDM5	Mavi sklera, korneal rüptür keratokonus/keratoglobus, deri hiper ekstansibilitesi, miyopi, hiper ekstansibl deri, kolay morarma, JHM (lokalize), pektus ekskavatum, skolyoz, mitral kapak prolapsusu, işitme kaybı (iletim tipi ve sensörinöral sağırılık)
EDS, Periodontit birlikteliği	OD		Loküs 12p13	Periodontal erken diş kaybı, eklem hiper mobilitesi, yumuşak deri
EDS, Periventriküler heterotopi birlikteliği	XL		FLNA	EDS bulguları, hiper mobilitate, periventriküler Heterotopi
Klasik vasküler benzeri	OD		COL1A1	Hiper ekstansibl deri, atrofik skar, kolay morarma, JHM, erişkin yaşta arteriyel rüptüre eğilim

2.6. EDS için AYIRICI TANI

Anamnez ve aile hikayesi çok önemlidir. Detaylı bir soyağacı çizilmelidir. Kendine özgü spesifik tedavisi olan bu hastalığın atlanmaması, diğer olası hastalıklar ile EDS tanısının karıştırılmaması önemlidir. EDS ile karışan hastalıklar [39]

- Osteogenesis imperfekta
- Marfan sendromu
- Loeys–Dietz sendromu
- İskelet displazileri
- Mukopolisakkaridoz
- Kutis laksa
- Psödoksantoma elastikum
- Ullrich konjenital musküler distrofisi
- Bethlem miyopatisi

2.7. MUAYENE

Fizik muayene, tüm cilt ve eklemlerin hipermobilitate değerlendirmesini içermelidir. Beighton skorlaması bunu değerlendirmek kaydetmek için kullanılan standart bir testtir [41]. Skorun 5 ya da daha fazla olması jeneralize eklem hipermobilitesine işaret etmektedir. (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Eklem hipermobilitesi için Beighton skorlaması

Eklem/bulgu	Negatif	Unilateral	Bilateral
5. parmağın pasif dorsifleksiyonu <90 ⁰	0	1	2
Başparmağın önkola doğru pasif fleksiyonu	0	1	2
Dirseklerin hiperekstansiyonu 10 ⁰	0	1	2
Dizlerin hiperekstansiyonu 10 ⁰	0	1	2
Gövdenin öne doğru eğilmesiyle dizlerin hiperekstansiyonda olup el avuç içlerinin tamamen yere değebilmesi	0	Var: 1	

2.8. ÖZEL TESTLER

Geçmiş yıllarda cilt biyopsisi belirli subtiplerin ayırımında yararlı olmuştur. Cilt biyopsisi histoloji, elektron mikroskopisi ve fibroblast kültürü için alınır. Vasküler olaylar yaşamış hastalarda, antikoagülan kullanımı ve cerrahi prosedürler açısından dikkatli olunmalıdır [15, 39].

2.9. EDS SINIFLAMASI

2.9.1. KLASİK EDS (EDS TİP I/II-GRAVİS/MİTİS) (OMIM 130000, 130010):

Kalıtım şekli: Otozomal dominant olarak kalıtılır.

Prevelans: 1/20.000 [42]

Tanı kriterleri: [3]

Major tanı kriterleri:

- Deri hiperekstansibilitesi
- Geniş atrofik skar (deri ve doku frajilite göstergesi)
- Eklem hipermobilitesi

Minör tanı kriterleri: Düz, kadifemsi deri, molluskoid psödötümör, subkutan sferoid, eklem hipermobilitesinin komplikasyonları (burkulma, dislokasyon, subluksasyon, pes planus), kas hipotonisitesi, kolay morarma, doku frajilitesi ve ekstansibilitesi bulguları (hiatal herni, çocukluk çağında anal prolapsus, servikal yetmezlik), cerrahi komplikasyonlar (postoperatif herni), pozitif aile öyküsü.

Hastalığın patogenezi, laboratuvar ve moleküler tanısı: Klasik tipte EDS' nin ultrayapısal olarak elektron mikroskopisi ile incelenmesi ile kollajen fibrillerin düzensiz ve gevşek paternde 'karnıbahar çiçeği görünümü' verdiği görülmüştür. Histolojik olarak Tip I ve Tip V kollajenden oluşan heterotipik kollajenin fibrillogenezinde bozukluk olduğu saptanmıştır. Klasik EDS'nin moleküler temeli kollajen tip V eksikliği ile karakterizedir. Tip V kollajen tipik olarak kemik, deri, tendon, kornea, plasenta ve fetal membranlarda geniş oranda bulunur. Üç farklı alfa zincirinden oluşmuştur, bunlar COL5A1, COL5A2 ve COL5A3 genleri ile kodlanırlar. Omurgalı canlıların dokularında bulunan en sık izoform (alfa1 (V) alfa2 (V)) heterotrimeridir. Kollajen tip V kollajen, N-

propeptil alanı ile fibrillogenizde anahtar rol oynar. Bu kısım yüzeyden çıkan tek kısımdır, geri kalan triple heliks fibril içine gömülü durumdadır [11].

Ekstrasellüler matrikste heterotipik fibrillerin oluşumunun düzenlenmesinde kollajen V'in rolü önemlidir. Kromozom 9q34 üzerinde bulunan COL5A1 ve kromozom 2q24-q31 üzerinde bulunan COL5A2 klasik EDS (eski adlandırma ile EDS I ve II) oluşumu için aday gösterilmiş genlerdir. Korneal bağ dokusunda bulunan yüksek konsantrasyondaki kollajen V, küçük ve uniform olan kollajen fiberlerinin boyutlarının düzenlenmesinden sorumludur. Aksine kollajen I içeren dokular daha geniş boyutlu fibriller içerir. COL5A1 ve COL5A2'de yapısal mutasyonların doğrudan gösterilmesiyle de ispatlanmıştır. Öncelikle şu vurgulanmalıdır ki COL5A1 ve COL5A2 mutasyonlarının az bir yüzdelik kısmı EDS'ye neden olan mutasyonlardır [13]

Tip V kollajen ve Klasik EDS arasındaki ilişki transgenik farelerde yapılan çalışmalarda daha da aydınlatılmıştır. COL5A2 geninde homozigot delesyon olan farede klasik EDS'nin klinik ve ultrayapısal değişiklikleri saptanmıştır. Daha sonra (9,X) translokasyonu ve COL5A1 gen defekti olan ve Ito hipomelanozu ile seyreden başka bir durum tanımlanmıştır. İlk mutasyon alfa 1 zinciri içerisinde C propeptil alanında serin yerine sistein geçmesine neden olan ekzon skipping mutasyon ve missense mutasyon olarak saptanmıştır. Klasik EDS olarak yayınlanmıştır. Bu sistein kalıntıları zincir içinde disülfid bağı ve trimerizasyonun başlangıcı için gereklidir. Mutasyon mutant kollajen zincirinin molekül içine girmesini engeller, tip V kollajenin azalmasına neden olur. Klasik EDS'nin patogenezi sonradan bu şekilde tanımlanmış ve doğrulanmıştır. Daha sonra tip V kollajenin artan miktarda birçok mutasyonu tanımlanmıştır. COL5A1 geninde heterozigot nonsense, frameshift, splice site mutasyonları, bir COL5A1 allelini bozarak mRNA mekanizmasını bozar ve normal tip V kollajen oluşumuna zarar verir. Son yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu mutasyonlar COL5A1 haployetersizliği ile sonuçlanır ve tip V kollajenin normal miktarının yarısının üretilmesine neden olur. Mutasyonların çok az bir kısmı COL5A1 ve COL5A2'de missense ya da splice site mutasyonlardır. Anormal polipeptid zinciri ve yapısal olarak anormal kollajen tip V üretimiyle sonuçlanır. Klasik EDS için güncel olarak tanımlanan yaklaşık 150 değişik mutasyon mevcuttur (yayınlanmış ve yayınlanmamış sonuçlar). Ancak buna rağmen

belli bir genotip fenotip korelasyonu elde edilememiştir. Alfa 1 V zincirinin yüksek oranda korunan N –terminal propeptid domainindeki mutasyon atipik ayrılmalara ve daha ciddi EDS fenotipine neden olduğu bilinmektedir. Günümüze kadar toplanan bilgilere göre, şurası oldukça açıktır ki tip V kollajenindeki mutasyonlar klasik EDS olguları için major bir özelliktir [6, 8, 43]. Tip V kollajenin moleküler testi klinik olarak Klasik EDS tanısının konfirme edilmesinde de yardımcı olur.

Belirgin deri hiperekstansibilitesi, atrofik kutanöz skar, jeneralize eklem hiper mobilitesi klasik EDS'nin tipik bulgularıdır (MIM 130010) [39]. Cilt bulgularına ek olarak erken morarma ve hemosiderin birikimi (özellikle ön bacak ve elin dorsal yüzeyinde), subkutan sferoid (kalsifiye yağ lobülleri), molluskoid psödötümörler (diz ve dirsekler üzerinde kalınlaşmış deri katlantıları) mevcuttur. Stria klasik EDS'de yoktur. Klasik EDS şüphelenildiği zaman ilk basamak testi olarak elektron mikroskopisi ile cilt biyopsisi önerilir. Klasik EDS için tipik elektron mikroskopisi bulgusu kollajen çiçek demeti, ya da karnıbahar çiçeği demeti görünümüdür. Anormal fibrilogenez sonucu bu görünüm oluşur. Çoklu kollajen demeti görünümü görüldüğünde Klasik EDS tanısı açısından şüphelenilmeli ve bir sonraki ileri test olarak tip V kollajenin moleküler genetik testi aşamasına geçilmelidir. Bu testler, COL5A1 and COL5A2 genlerini içermektedir [11, 13, 44]. Tip V kollajen mutasyonunun uzun süredir klasik EDS'ye yol açtığı bilinmektedir. Klasik EDS'li bir hastalarda tip V kollajenin çok sayıda farklı mutasyonları tanımlanmıştır. Henüz belirgin bir genotip fenotip korrelasyonu mevcut değildir. Hastalığın derecesi aynı aile içerisinde farklı bireylerde belirgin olarak değişkenlik gösterir [45].

Tanı

Özel çalışmalar için deri biyopsisi yapılmaktadır [39, 46]

- 1) Ultrayapısı sık olarak bozulmuş kollajen fibrilogenezi akla getirir. Birçok vakada kollajen V mutasyonu vardır. İnsanda henüz tanımlanmayan decorin eksikliği de nedenler arasındadır.
- 2) Fibroblast kültürü analizi anormal kollajen V'i gösterir. Sensitif bir analiz değildir. Frozen hücreler daha sonrası çalışmalar için gerekli olabilir.

- 3) Bir kısım deri biyopsisi parçası hızlıca dondurularak ileriki çalışmalar için saklanmalıdır.
- 4) Büyük ailelerde EDS'ye hangi genlerin neden olduğunu bulabilmek için bazen kullanılabilir.

Ayrııcı Tanı: Eklem mobilitesi Marfan Sendromunda (MIM 154700), Marfonoid Hiper mobilite Sendromu (MIM 154750), Ailesel Hiper mobilite sendromu (MIM 147900), Larsen sendromu (MIM 150250, MIM 245600), Osteogenezis İmperfektanın bazı formları, birçok nedene bağlı musküler hipotoni, Stickler'in Hereditör Artrooftalmopatisi (MIM 108300), Osteoporoz–Psödogliom Sendromu (MIM 259770), Psödoakondroplazi (MIM 177150, MIM 264150), Morquio Sendromu (MIM 253000, MIM 253010), eklem laksisitesi ile birlikte giden Spondiloepimetafizyel Dizplazi (MIM 271640), Desbuquois Sendromu (MIM 221880), Hiperlizinüri (MIM 238700), Ligament laksisitesi, Fragil X Sendromu (MIM 309550), Trizomi 8 mozaik sendrom, Multiple Endokrin Neoplazi tip 2b (MIM 162300) gibi genetik hastalıklarda görülebilir. Eklem laksisitesi ve yumuşak deri de Renal Koloboma Sendromu (MIM 120330) ve Langer-Giedion Sendromunda görülür (MIM 150230) [1].

Mental retardasyon ve katarakt ile birlikte giden eklem laksisitesi ve deri hiperelastisitesi prolin sentez defektine bağlı otozomal resesif kalıtımla geçen bir sendrom tanımlanmıştır (MIM 138250) [1].

Hiperelastik deri Noonan Sendromu'nda da (MIM 163950) görülür. Kutis laksa sendromlarında (MIM 219100, MIM 219150), De Barsy Sendromu (MIM 219200, MIM 304150), Gerodermia Osteodisplastika Hereditaria (MIM 231070), Menkes hastalığından (MIM 309400) ayırt edilmelidir. Otozomal resesif olarak kalıtılan kırışık deri sendromunda (MIM 278250) el ve ayak tabanlarında, eller ve ayakların dorsal yüzlerinde ve karın cildinde kırışıklıklarla seyreder[1]

Deri frajilitesinde artış osteogenezis imperfekta ve yaşlı insan derisinde de görülür. Bazen kendine zarar verme eğilimi olan bireylerde ve Münchausen sendromunda da görülebilir. Aşırı morarma trombotik ve koagülopatik bozukluklar da

görülebılır (vasküler EDS gibi) [47]. Kaza olmayan yaralanmalarda (hırpalanmış çocuk gibi) görülebilir [39].

Klasik EDS'deki kardiyovasküler anormallikler familyal mitral valve prolapsusu (MIM 157700), erişkin tipi polikistik böbrek hastalığındakiler ile (MIM 173900) benzerlik göstermektedir. Marfanoid habitus ile birlikte dir. Aort dilatasyonu Marfan sendromunun tipik bulgusudur (MIM 154700) [4, 33]. Takayasu arteriti, diğer arteritler ve aortik malformasyonlar da görülebilir. Multipl arter anevrizmaları vasküler EDS kısmında daha detaylı anlatılmıştır [33].

İskelet ve kas deformiteleri, özellikle vasküler EDS'de görülenler Marfan sendromundakilere oldukça çok benzer [4].

Klasik EDS'de Tedavi ve Genetik Danışmanlık: Neden yönelik tedavi şu an için mümkün değildir. Semptomatik tedavi ve medikal destek, profilaktik korumalar ve genetik danışma ise oldukça sınırlıdır.

Medikal Tedavi: Prolil ve lizil hidroksilazın kofaktörü olan askorbik asit bazı hastalara verilmiştir. Bazı yayınlarda yararlı etkilerinin bazal klinik tabloyu değiştirmediğini bildirmesine rağmen kullanılmaktadır. Aynı şey çinko tedavisi için de geçerlidir. Hafif antiromatolojik ilaçlar eklem ağrısı olan hastalara verilebilir. Mitral valv regürgitasyonu olan hastalarda bakteriyal endokardit riski nedeniyle antibiyotik profilaksisi gerekmektedir. Olası durumlar ve cerrahi işlemler öncesinde bu durumlarını belgeleyen bir hasta tanıtım belgesi taşımaları gerekmektedir. Bu hastalardaki kanamaya eğilim trombosit yada plazma faktörleri defektinden ziyade doku ve kapiller doku defektine bağlıdır. DDAVP (vasopressin), bağ dokusu hastalığı olmayan ve kalp cerrahisi geçiren hastalarda kanamayı durdurmak için kullanılmaktadır. EDS hastalarında da kronik çürüme ve morarmalarda, burun kanamalarında ve perioperatif olarak (örneğin diş çekimi) kullanılmakta ve bu hastalarda kanama zamanını normale getirmektedir [15].

Fizik Tedavi, Ortopedik tedavi ve Önlemler: Hipotonik ve motor gelişim geriliği olan çocuklarda fizyoterapi programı çok önemlidir. Daha hafif vakalarda ağırlık binmeyen kas egzersizleri (yüzme gibi), hipotoniyi düzeltmede, kas duruşunu ve kas

koordinasyonunu geliştirmede, gevşek eklemleri stabilize etmede oldukça önemlidir. Eklemleri gererek onların üzerine yk bindiren egzersizlerden kaçınmak gerekir. Hastaların spor antrenorlerine EDS yönünden bilgi verilmelidir. Şiddetli arpma ve eklemlerin hiperekstansiyonuna yol açacak hareketlerden sakınılmalıdır. Eğer hastanın interfalangial eklemlerinde ciddi derecede laksisite ve hiperekstansiyon mevcut ise yüzük atel kullanımını açısından terapist tarafından değerlendirilmelidir. Alt ekstremite için destek kullanımı, eklem instabilitesi ya da hipotoni çok belirginse ve yürümeyi engelliyor ise kullanılabilir. Fizyoterapinin ve diğer seçeneklerin yeterli olmadığı durumlarda da cerrahi yöntemler uygulanılır. Özel ayakkabılar düz taban hastalarda diğer ayak deformatelerinde ve ağrı için kullanılabilir. Ağrı kontrolü, osteopati ve relaksasyon da ağrı yönetiminde önemli ve faydalıdır [13, 20, 22].

Deri Hastalıkları ve Profilaksisi: Belirgin deri frajilitesi olan küçük çocuklar alın, diz, bacak gibi travmaya maruz kalan bölgeler için atletik bandaj kullanmalıdır. Daha sonrasında ocuk sert sporlardan kaçınmayı öğrenmelidir. Deri yırtılmaları olduğu zaman da özellikle yüz bölgesi için düzensiz yara dudakları ve sınırları temizlenmeli, distrofik skar oluşmadan yara iyileşmesi mümkün olduğunca sağlanmalıdır. Normal derinin ve skar dokusunun hiperpigmentasyonu ve erken yaşlanma da birçok hastanın önemli bir sorunudur.

Diğerleri: EDS hastalarının çoğu zaman içerisinde hastalıkları ile başa çıkabilmeyi ve günlük hayatlarına bunu adapte edebilmeyi öğrenmektedirler. Bazı hastalar hipotoni ve eklem instabilitesi ya da kronik ağrı ile büyük sıkıntı yaşamaktadırlar. Bu handikaplar tekrar tartışılarak gözden geçirilmelidir. Ağır ve yorucu fiziksel egzersizlerden kaçınılmalı ve hastanın hayatında profesyonel tercihleri ona göre belirlenmelidir. Davranışsal ve psikolojik tedavi gerekli olabilir. Hastalar hastalıkları ile güncel bilgi ve gelişmeleri alabilmek, bu handikaplar ile başa çıkabilmek için yeni yöntemler ve kendileri gibi olan diğer bireylerle iletişim ve sosyalleşebilmeleri için organizasyonlara dahil edilmelidirler [1, 13].

Genetik Danışma: Klasik EDS otozomal dominant kalıtım ile geçer. Etkilenmiş birey %50 oranında hastalığı bir sonraki nesile aktarır. Etkilenmiş 1. derece aile bireyleri aile içi variabilite oranı belirlemek açısından değerlendirilmelidir. Bu sonuçlarla çocuğun beklenen etkilenme ve fenotipik aralığını tahmin edilebilir. Prenatal tanı ve gerekliliği halen tartışılmaktadır [1, 13].

Klasik EDS takip ve yönetimi için öneriler

- Kardiyolojik değerlendirme ve Ekokardiyografi
- Düzenli kardiyoloji polikliniği takip ve kontrolü
- Eklem hipermobilitesine yönelik romatoloji değerlendirmesi, fizik tedavi ve destek tedavisi
- Çocukluk çağında incinme ve burkulmaları önlemek için bacaklara koruyucu ped kullanımı
- Cerrahi sütür uygulanacağı zaman bu hastaların bilinmesi, gerekiyor ise plastik cerrahtan öneriler alınması
- Hastanın klasik EDS olduğunu gösterir bileklik /kimlik taşıması
- Hastalığı anlatan broşürler hastaların okul, iş hayatında, sağlık personeli için gerektiği durumlarda hazırlanarak verilmelidir.

2.9.2. VASKÜLER TİP EDS-EDS TİP IV (ARTERİYEL-EKİMOTİK TİP/SACK BARABAS TİPİ) (OMIM 130050):

Tanı Kriterleri [3]:

EDS'nin vasküler tipi Otozomal Dominant (OD) geçer. COL3A1 ile kodlanan kollajen III 'ün proalfa1 (III) zincirindeki yapısal defekt ile olur. En kötü seyirli prognoz EDS'nin bu tipinde görülür.

Major tanı kriterleri:

- Zayıf, yarı saydam deri
- Arteryal/intestinal/uterin frajilite ve rüptür
- Morluk ve çürüme (ağır form)
- Karakteristik yüz görünümü

Minör tanı kriterleri

- Küçük eklemlerin hiper-mobilitesi
- Tendon ve kas rüptürü
- Pes ekinovarus (clubfoot, yumru ayak) deformitesi
- Erken başlangıçlı variköz ven/varis
- Arteriovenöz-karotid sinüs fistülleri
- Pnömotoraks/pnömoهماتotoraks
- Diş etlerinde çekilme
- Pozitif aile hikayesi, yakın akrabalarda ani ölüm hikayesi

Not: 2 ya da daha fazla major tanı kriterinin varlığı, tanı için oldukça önemlidir. Bu durumda laboratuvar tetkiki yapılması önerilir.

Tarihsel Giriş: Vasküler EDS sakat bırakıcı ve yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. 1967'de Barabı EDS'nin bu formunda morarma ve kanamaya olan major yatkınlık ve arteryal frajiliteyi tanımlamıştır. Etkilenmiş bireylerde zayıf bir eklem hiper-mobilitesi (çoğunlukla parmaklarla sınırlı) ve minimal deri hiper-ekstansibilitesi mevcuttur. Bu nedenle şimdinin vasküler tip EDS'si o dönemde (Sack's tipi) ekimotik ya da arteryal tipi olarak isimlendirildi. Vasküler EDS (EDS Tip IV)'ün karakteristik komplikasyonları bazen EDS'nin diğer tiplerinde de bahsedilir ve bu da diğer tipte EDS'ler için gereksiz anksiyeteye yol açabilir [1, 2].

Vasküler EDS kollajenin yeni bir biyokimyasal kimlik kazandığı ikinci hastalıktır. Bu tipteki Ehlers-Danlos hastalarında kollajen III eksiktir. Tanımlaması hala terminolojiye yakın olmayan birçok klinisyen için kafa karışıklığına neden olur. Kollajen III yokluğunun vasküler EDS (tip IV) bulgularına neden olduğunu ilk kez Pope ve ark. tarafından bulunmuş; Byer ve ark. ise [1, 2] daha sensitif bir metot ile yaptıkları çalışmada fibroblast kültüründeki prokollajen III'ün kontrol grubuna göre %10-15 azalmış olduğunu bulmuşlardır. Mevcut olan kollajen III beklenenden oldukça yüksek moleküler ağırlıktadır. Proalfa1(III) zincirindeki yapısal değişikliğe bağılı olarak da prokollajen yoğun biçimde posttransyonel modifikasyona uğramaktadır. Tek bir lokusta bir allel normal ise göreceli olarak düşük bir miktar normal kollajen (%10) sekrete

edilebileceği öngörülmektedirler. Prokollajen 3 eş zincir içermektedir. Havuzdaki mutant ve normal moleküler random olarak birleşirse birleşen moleküllerin sadece 1/8'i normal olur. Anormal kollajenin 7/8'i hücre içinde kalır ya da yok edilir. Buradan da görüleceği üzere böyle bir anormallik otozomal dominant olarak kalıtılır. Kollajen alfa defektine neden olan heterozigot mutasyonlar ve anormal prokollajenlerin sekresyon ve parçalanmadaki bozukluk olarak giden bir süreç daha sonrasında yanlış olarak da sık kullanılan protein intiharı olarak adlandırılır. Bu hipotez, prokollajen I, II, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII, XVII ve XVIII osteogenezis imperfektaya neden olan mutasyonları anlamak ve diğer bağ dokusu hastalıklarını anlamak için de önemli bir gelişmedir[6, 11].

Klinik Bulgular, Hastalığın Seyri ve Prevalans: Vasküler EDS (MIM 130050), kan damarları, organ rüptürleri riski ile seyreden bazen çocukluk döneminde de görülen bir hastalıktır. Tipik vasküler EDS'nin klinik özellikleri göze çarpmaz ya da yok ise, aile hikayesi de alınmıyor ya da yok ise vasküler EDS tanısı koymak oldukça güçleşir. Otuz ve kırklı yaşlarda görülen ani ölüm sonrası hastalığın ilk presentasyonu olabilir [25, 38].

Prevalans: Vasküler EDS prevalansı 1/50.000 olarak tahmin edilmektedir. COL3A1 gen mutasyon sıklığı; osteogenezis imperfektaya neden olan kollajen I genindeki mutasyon sıklığına benzerdir. Mutasyonun pleiotropik etkisi ile klinik bazen belirsizdir ve hastalık hakkında halen bilgi kısıtlıdır [1].

Vasküler EDS Özellikleri:

Erken morarma: Bu özellik travmaya yatkın bölgelerde görüldüğü gibi travma olmayan bölgelerde de görülebilir ve çocukluk çağının en sık prezente olan bulgusudur. Bu özellik nedeniyle çocuk koruma birimleri sıklıkla olaya dahil olmaktadır [14].

Deri: Deri tipik olarak ince ve saydamdır. Damarsal yapıları görünür. Deri hiperekstansible değildir ancak frajil olabilir.

Yüz özellikleri: Bazı hastalarda ince bir burun yapısı, belirgin gözler, kulak memesinin olmayışı, subkutan yağ dokusunun azlığı oldukça çarpıcıdır ve tanı için yol göstericidir.

Akrogeri: Eller ve ayaklarda yaşlanmış ve kırışık bir görünüm sıklıkla görülmektedir.

Eklemler hipermobilitesi: Yaygın değildir, sıklıkla elin küçük eklemlerine kısıtlıdır

Pes eqinavarus (PEV): İlişkili olabilir.

Tekrarlayan pnömotoraks: İlk presentasyon bulgusu olabilir.

Vasküler EDS tanısında bir hastada açıklanamayan arteriyal rüptür ya da barsak rüptürünün görülmüş olması oldukça önemlidir. Hastalar için major risk arteriyal (aort) diseksiyon, rüptür ve anevrizmadır. Sigmoid kolon rüptürü bütün yaşlarda en sık görülen barsak rüptürüdür. Obstetrik komplikasyon olarak uterin ve arteriyal rüptürüne bağlı postpartum masif kanama, vajinal doğum sonrası ciddi laserasyon ve yırtık görülür [48].

Vasküler EDS, tip III'ü kollajeni kodlayan COL3A1 gen mutasyonundan kaynaklanır. Vasküler EDS için moleküler genetik test oldukça sensitif ve spesifiktir. Genotip ve fenotip korrelasyonu halen araştırılmaktadır ancak henüz bulunamamıştır. Parenteral mozaizm mevcuttur ve beklenmeyen katılım patternlerini açıklayabilir. Ayrıca elektron mikroskopisinde kollajen boyutlarında belirgin varyabilite gibi karakteristik değişiklikler görülür [49].

EDS'nin diğer tiplerinin aksine etkilenmiş bireylerde nonhiperelastik, ince, yarı saydam cilt mevcuttur. Saydamlık nedeniyle göğüs, abdomen ve ekstremitelerde venöz pattern dışarıdan görülebilir. Kolay morarma, çürüme ve geç yara iyileşmesi belirgin özelliktir. Eklem hipermobilitesi minimaldir; el ve ayağın küçük eklemleri ile sınırlıdır. Nadiren omuz çıkığı görülebilir. El ve ayak derisi ultra ince ve kıvrımlıdır, yaşlı görünmesine neden olur (bu durum akrogeria olarak da adlandırılır). Buna karşıt yüzdeki derinin sıkı olması yüzün genç bir görünümde olmasına neden olur. Burun ince ve narin; dudaklar ince; yanaklar çökük; yağ dokusunun azlığı nedeniyle belirginleşip parlayan gözler; kulak kepçesi sıkı ve serttir. Alopesiye yatkınlık vardır. Bu özellikleri ile yüzleri oldukça karakteristiktir. Konjenital club foot deformitesi ve inguinal herni çok sıktır. Keratokonus, varis, tromboflebit ve periodontal hastalıklar da sık görülmektedir. Elastozis perforans serpinosa denen deri bulgusu (MIM 130100) vasküler EDS'de nadir değildir. Boyunda ve katlantı yerlerde görülen keskin sınırlı ortası soluk yuvarlak biçimde kızarıklıklar vardır. Epidermisten çıkan fragmente elastik fiberler buna neden olmaktadır.

Keloid formasyonu, Reynaud fenomeni, akroosteolizis ve iskelet defektleri bildirilmiştir. Erişkin hastalar akrogerik özellikler ya da ekimotik olarak iki alt gruba

bölünmüştür. Ancak bu sınıflama daha kafa karıştırıcı olabilir. Çünkü bütün vasküler EDS hastaları ekimoza yatkındır ama ancak bir kısmı el ve ayağın akrogerik özelliklerini taşır. Özellikle çocuklarda morarma çok ağır formda değilse ve venöz pattern çok belirgin değilse klinik olarak tanı koymak oldukça zorlaşır. Vasküler EDS’li bireylerin soyağacında birçok bireyde mitral kapak prolapsusu olduğu görülmesine karşı, sürekli bir bulgu olarak kabul edilmemektedir.

Vasküler EDS çok ağır seyreden, yaşamı tehdit edici, iç organ komplikasyonların (spontan arter, kolon, yırtılan gebe uterusu, hemato-pnömotraks) görüldüğü ve çoğunlukla puberteden sonra görülen bir hastalıktır. Ailesel olarak herhangi bir komplikasyona yatkınlık yoktur. Herhangi bir hasta bireyde katastrofik olaylar herhangi bir zamanda gerçekleşebilir (**Tablo 2.4: vEDS ayırıcı tanı**)

Arteriyal komplikasyonlar; 1975-1995 arasında sadece biyokimyasal olarak tanısı konfirme hastaların dahil edildiği bir seride bildirilmiştir. 45 vasküler komplikasyon, 22 spontan hemoraji, 17 anevrizma, 5 arteriyal diseksiyon ve 1 arteriovenöz fistül bildirilmiştir. Hasta grubu 20 erkek 20 kızdan oluşmaktadır ve ortalama yaşları 27.2 ± 10.9 yaştır (yaş aralığı (11-63 yaştır) [50].

Genç erkeklerde kanama daha sık görülür. Postoperatif dönemdeki hastalarda da sık görülür. Serebral inme, hemoptizi, hematemez, renal kolik, hematüri, akut batın, solunum sıkıntısı, retroperitoneal hemoraji, kaslarda şişme, şok ve ani ölümle sonuçlanabilir. Arteriyal kanamanın en sık lokasyonu abdominal boşluktur, aortanın kendisinden ziyade küçük arterlerde sık görülmektedir. Bazı bireylerde anjiyografide normal olarak görülen ancak otopside saptanan arterlerde yırtık görülebilir. Bergqvist ve ark. [51] 112 olguluk bir vasküler komplikasyonların olduğu hasta serisinde 12 hastada aort diseksiyonu bildirilmiştir. Akut miyokardial iskemi nadir bir komplikasyondur, koroner arter diseksiyonu ya da rüptürü sonucu olur, sadece 8 hastada bildirilmiştir.

Arteriyal rüptür çok sıktır ve EDS ölüm nedenlerinin başında gelir. Kanama hızlıdır, müdahale edilse dahi doku fragilitesi nedeniyle kanamayı durdurmak çok zordur. Karotid-kavernöz sinüs fistül formasyonu ve ekzofthalmus bazı bireylerde bildirilmiştir. Vasküler tip EDS aortik ve intrakraniyal anevrizmaların sık görüldüğü bir tiptir. Günümüzde birçok çalışmada COL3A1 gen mutasyonu, vasküler EDS

bulgularının yokluğunda dışarıda bırakılmıştır. Aslında kollajen III eksikliğinde görülen familial aortik anevrizmalı az bir olgu serisi buna kanıt olabilir, cilt bulguları bunlarda yoktur. Ancak Klasik EDS'de de familial aort diseksiyonu bildirilmiştir.

Kolon rüptürü, genellikle sigmoid kolonda görülür. En sık barsak problemidir, barsak yüzeyinin normal olduğu yerlerde görülür. Kabızlık kolon perforasyonunun patogenezinde önemli rol oynar. İnce barsak rüptürü nadir olarak görülür. İntramural hemaraji rekürren abdominal ağrıya neden olabilir. Kusma sonrası özefageal rüptür-Boerhaave sendromu- nadiren bildirilmiştir [52]. Demiroğulları ve ark. [31] 15 yaşında kronik kabızlığı olan ve 2. kolon perforasyonu sonrasında ayırıcı tanıda konnektif doku hastalığı düşünülen ve sonrasında moleküler tanı alan bir vasküler EDS olgusu bildirmişlerdir.

Geç gebelik dönemindeki komplikasyonlar; nadir değildir. Gebelik süresince ve doğum sonrasında da olabilir. Vasküler, intestinal uterin rüptür, vajinal laserasyonlar, uterus ve mesane prolapsusu ve servikal yetmezliğe bağlı prematür doğum görülebilir. Vasküler EDS'li gebe hastalarda ölümlü gebelik komplikasyon oranı %9-15 tir [17].

Pulmoner komplikasyonlar; primer akciğer parrankiminden ya da intratorasik vasküler rüptüründen kaynaklanabilir. Dowton ve ark.[1] tarafından yapılan çalışmada akciğer kaynaklı bir EDS ölümü bildirilmemiştir.

Karaciğer rüptürü nadirdir. Tanı almamış bir vasküler EDS'li bir donörün, transplante edilmiş karaciğerinde spontan rüptür bildirilmiştir. [1, 53]. Doku frajilitesi farklı bireylerde farklı derecelerde olabilir, hatta aynı bireyde yaşla birlikte derece farklılık gösterebilmektedir.

Hastalığın seyri: En geniş vasküler EDS'li hasta serisinde (220 biyokimyasal olarak konfirme edilmiş index vaka ve onların 199 etkilenmiş akrabaları) çocukluk çağında komplikasyon oldukça nadirdir. Hastaların %25'inde ilk komplikasyonlar 20'li yaşlarda görülür. %80 inden fazlasında 40 yaşına geldiğinde en az bir komplikasyon görülmüştür. Sağ kalım yaşı ortalama 48 yaştır (6-73). Kadın ve erkek arasında anlamlı fark bulunmamıştır. En sık komplikasyonlar arteriyel rüptür (%79), organ rüptürü (uterus, kalp, dalak, karaciğer) (%10), gastrointestinal rüptürdür (%8). Barsak rüptürü

cerrahi tedavi ile sonuçlanır ve nadiren fatal seyreder. Organ ya da arteriyal ruptürü ise cerrahi müdahale ile ya da cerrahisiz yüksek mortalite ile gider. Komplikasyonların çeşidi ve seyri ile COL3A1 geni mutasyonları ile ilişkili değildir [49].

Vasküler EDS hastalarında tedavi yönetimi ve koruyucu önlemler [48]

- Cerrahi ve endovasküler uygulamalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, konservatif olarak izlenmelidir.
- Vasküler EDS tanısı gösterir tıbbi bir kimlik/ bileklik taşınmalıdır.
- Düzenli Kardiyoloji bölümü izlemi (tercihen bu hastalığa spesifik kliniklerde)
- Görüntüleme ve tedavi halen daha kullanımın başlarındadır ve kanıtları toplanmaktadır. Tedavide amaç arteriyal rüptür ve diseksiyon insidansını azaltmaktır.
- Hastalığın tanısı sonrasında özellikle çocuk ve adolesanların özel ihtiyaçları, desteklenmeleri ve eğitimleri için psikolojik destek tedavisi de sağlanmalıdır.
- Potansiyel olarak sert hareketlerden kaçınılması (örneğin temas sporları, ağır kaldırma, birden bire hızlanma ve yavaşlama hareketleri)
- Kaçınılması gereken durumların (travma, rutin kolonoskopi, arteriyografi, elektif cerrahi gibi) hasta ve klinisyen tarafından bilinerek konservatif yaklaşımla izlenmesi
- Hastalığı anlatan broşürler hastaların okul, iş hayatında, sağlık personeli için gerektiği durumlarda hazırlanarak, acil durumda ne yapılması gerektiği anlatılmalıdır.
- Sağlıklı hayat tarzı seçimleri

2.9.3. EDS HİPERMOBİL TİP (EDS-HT) (OMIM 130020) ve HİPERMOBİLİTE SENDROMU (JHS)

Tanı Kriterleri [3]:

EDS hipermobil tipi otozomal dominant kalıtılır. Karakteristik özellikleri:

Major tanı kriterleri:

- Deri tutulumu (hiperekstansibl ve/veya düz yumuşak, kadifemsi deri, deri frajilitesinin olmaması)
- Generalize eklem tutulumu (Beighton skorunun 5 ve üzerinde olması)

Minör tanı kriterleri :

- Tekrarlayan eklem dislokasyonları
- Kronik eklem ve ekstremitte ağrıları
- Pozitif aile öyküsü

Hipermobil tip EDS (EDS tip III) (MIM 130020), oldukça şiddetli, jeneralize eklem laksisitesi ile ondan dolayı meydana gelen sekeller ile karakterizedir. Bu sekellere dislokasyon (çıkıklar), efüzyon, erken dönemde meydana gelen artritler örnek olarak verilebilir. Omuz eklemi, patella, temporamandibular eklem gibi bazı eklemlerde çıkıklar çok sık görülür [1]. Ağrı, şişlik, eklemlerde çıkık, dolaşım bozukluğu ve eklemlerde geçirilmiş cerrahi bir operasyon, Ehlers-Danlos anketindeki yer alan sorularda hipermobil tip EDS hastalarında diğer EDS alt gruplarına göre daha sık ve belirgin olarak yanıtlanmıştır. Buradan da şu sonuca varılmaktadır ki hipermobil EDS, iskelet kas sisteminin en zayıf olduğu EDS formudur [20, 22]. Deri hiperekstansibilitesi değişkendir, doku frajilitesi yoktur. Atrofik skar, sferoid, molluskoid psödötümörler ve eklem hipermobilitesi klasik EDS tipinin ayırıcı tanısında yer alır. Prematürite, erken doğum ve komplikasyonları açısından sıklık artmamıştır. Mitral valve prolapsusu (MVP) normalden daha sık görülmektedir [54]. Eklem hipermobilitesi bir çok ailede dominant olarak geçiş gösterdiği görülmektedir. Hipermobil tip EDS'de ilişkili farklı klinik özellikler de görülebilmektedir (**Tablo 2.5**).

Tablo 2.5. EHM/EDS-HT Klinik Spektrumu [18]

Sistem	Klinik Bulgu
Mukokutanöz	Hafif hiperekstansibl deri, kadifemsi yumuşak cilt yapısı Erken yaşta küçük ya da cerrahi sonrası skar dokusu(non-papiröz) Keratozis pilaris İnguinal/umbikal/inzisyonel herni Mavi sklera Gingival inflamasyon Hipoplastik lingual frenulum Kolay morarma Lokal anestetik ilaçlara rezistans
Osteoartiküler	Jeneralize eklem hipermobilitesi Rekürren dislokasyonlar (kalça, omuz, temporomandibular eklem, parmaklara ve vertebra) Rekürren yumuşak doku enfeksiyonlar (bursit, tendonit, sinovit, tenosinovit ve fasiit) Temporomandibuler eklem disfonksiyonu Kronik/rekürren non-inflamatuvar eklem ağrısı, kronik jeneralize ağrı Musküler/miyofasielnöropatik/osteoartritik, erken osteoartrit
Ortopedik	Yüksek ve dar damak Düz taban Cerrahi gerektirmeyen pectus excavatum Hafif skolyoz, dorsal kiperkifoz, lumber hiperlordoz Alt ekstremitte ve diğer vücut bölgelerinde minor asimetri Non-menapozal azalmış kemik yoğunluğu Marfanoid Habitus (kulaç/boy oranı>1.03, araknodaktili)
Musküler	Hafif derecede hipotoni Rükürren miyalji ve kramplar, fibromiyalji, miyofasiel ağrı İstemsiz kas kontraksiyonları Azalmış kas kuvveti (nadir)
Gastrointestinal	Disfaji ve disfoni Hiatal herni Gastroözefageal reflü, kronik/rekürren gastrit, uzamış mide boşalma zamanı Defekasyon disfonksiyonu, uzamış barsak ve kolon geçiş süresi Açıklanamayan karın ağrısı, çeşitli besin intorelansı
Kardiyovasküler	Hafif hemodinamik etki ve valvüler regürgitasyon, mitral kapak yetersizliği/prolapsusu Variköz ven Yavaş progresif aort kökü dilatasyonu
Üro-jinekolojik	Meno/metroraji, dismenore Pelvik prolapsus Dispanori Üriner stres inkontinans
Nöropsikatrik	Kronik yorgunluk (sendromu) Hafıza ve bellek sorunları Uyku bozuklukları Kardiyovasküler disotonomi (postural ortostatik taşikardi sendromu, nöromediated hipotansiyon) Somatosensöryal/ santral sensitizasyon Sersemlik Anksiyete, panik bozukluğu ve korkular Depresyon, Obsesif kompulsif bozukluk
Oküler	Miyopi ve/veya şaşılık Palpebral ptoz

Eklem hipermobilitésinin derecesi Beighton skoru ile değerlendirilir[41] (Tablo 2.2). Bu skor yaş, travma, incinme, cerrahi ve artrit nedeniyle azalır. Bu muayene yöntemini ilk kez Carter ve Wilkinson önermiş, Beighton ise 1973’de geniş toplum çalışmalarında kullanılabilecek şekilde uyarlamıştır. Beighton Skoru, herhangi bir doktor tarafından 1 dakikada tamamlanabilecek beş klinik manevradan oluşur. Muayene edilen hastalara, uygulayabildikleri her hipermobil manevra için 1 puan, yapamadıkları her manevra için 0 puan verilir. Toplam 9 manevra vardır. Elde edilen toplam puana ‘Beighton skoru’ denir [55, 56]. Beighton skorlamasında 4/9 veya daha yüksek puan alınmasının yaygın EHM varlığını gösterdiği kabul edilmektedir.

Farklı klinisyenler tarafından uygulandığında, BS ile eşdeğer sonuçlar alındığını ve BS’nin daha kantitatif araç-gereçlerin kullanıldığı metodlarla korelasyon gösteren, güvenilir bir muayene yöntemi olduğu çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir [57].

Bu hastalığın komplikasyonları yaşamı tehdit eden seyirde olmaz ancak hastaların hareketlerini kısıtlar. Kronik ve şiddetli eklem ağrıları ve otonomik disfonksiyonu nedeniyle yaşam kalitesini dūřer. Gastrointestinal ve üriner semptomlar da bildirilmiştir [18, 22]. Kadınlarda erkeklere göre bu durum daha sık prezente olur, hala nedeni açıklanamamıştır. Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) bu grupta belirgindir. POTS disotonomi ile giden bir durumdur. Sıklıkla postüral değişiklik ve ayakta durma sonrasında gelişir. Geçici bilinç durumu değişikliği, bař dönmesi, çarpıntı, göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile birlikte görülür [1, 22].

Hiperobil EDS’de kas iskelet ağrıları erken yaşta başlar, kronik olarak seyreder ve kas güçsüzlüğüne neden olur. Ağrının anatomik dağılımı oldukça geniştir. Hassas nokta bazen saptanabilir (Hassas nokta, baş parmak ve 2-3. parmakla palpe edildiğinde ağrının ortaya çıktığı nokta, ya da 4 kg ya da daha bir basınç uygulandığında ağrının ortaya çıkmasıdır). Romatoloji kliniklerinde yaygın jeneralize eklem hipermobilitesiyle prezente olan geniş bir hasta grubu mevcuttur. Klinik olarak bu hastaları EDS’nin hiperobil tipinden ayırmak önemlidir [20, 21, 29]. Hiperobil EDS, muskulokontraktural ve artrokalazik EDS ile benzerlik gösterir (onlar kadar ağır klinik formda değildir). Konjenital kalça çıkığı sık görülmez. Ayrıca otozomal dominant bir form olan ailesel eklem hiperobilite sendromu da ayırıcı tanıda yer almaktadır

(MIM147900). Bu hastalık ağır eklem laksitesisi, konjenital kalça çıkıklığı ile karakterizedir. Deri bulguları beklenen bir durum değildir.

Narcisi ve ark. [1, 58], hiper mobil EDS fenotipi ile ilişkilendirilen, COL3A1 geninde nokta mutasyonu (Gly637Ser) saptanan bir aile bildirmişlerdir. İlk başlarda vasküler EDS ile benzerlik olmamasına rağmen, bu ailenin bazı bireylerinde ileriki zamanlarda vasküler EDS'nin belirgin bulguları görülmüştür. Bunun da nedeni bu hastaların major komplikasyonlarının görüldüğü yaşın öncesinde tanı almaları olduğu düşünülmektedir.

COL5A1 geni hiper mobil tip EDS'nin bazı olgularından sorumlu gendir. Alfa 3 (V) zinciri primer olarak gelişmekte olan kasın, yeni olgunlaşan kemik ve eklemlerin ligamentinde epimisyal kılıfında eksprese olur. EDS 'nin bu tipinde ağrı kontrolü için davranışsal, fiziksel, medikal ve psikolojik destek gerekmektedir.

EDS-HT için spesifik bir test bulunmamaktadır, genetik temeli halen bilinmemektedir. Eklem hiper mobilitesi oldukça sık görülen bir durumdur (genel popülasyonda %10'a kadar ulaşan oranlarda olduğu bilinmektedir). Yıldırım ve ark.'ın [59] yaptığı bir çalışmada Türkiye'de, ortalama yaşları 10,57±2,4 (sınır 6–16 yıl) olan ve kronik bir hastalığı bulunmayan toplam 857 (428 kız, 429 erkek) ilkökul çocuğunda Beighton tanı ölçütlerine göre EHM (Eklem Hiper mobilitesi)'ni değerlendiren bir çalışmada; tüm çocuklardan elde edilen ortalama EHM skoru 2,5 puan olarak saptanmıştır. Çalışmada yer alan bütün çocukların %13'ünde, kız çocukların % 19,9'unda, erkek çocukların % 7,7'sinde EHM saptanmıştır. Kız çocuklarında EHM sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve yaş ile hiper mobilite skoru arasında ters bir ilişki bulunduğu saptanmıştır.

Aynı aile içinde bile değişik derecelerde seyreden eklem hiper mobilitesi görülebilir, bu nedenle kesin tanısı zordur. Hala daha hiper mobil EDS (MIM 130020) ve eklem hiper mobilitesinin aynı durum olduğuna dair tartışmalar devam etmektedir.

Eklem hiper mobilitesi, benign eklem hiper mobilitesi sendromu, hiper mobil tip Ehlers-Danlos Sendromu benzer klinik bulgularla giden durumlardır. Eklem hiper mobilitesi diğer romatizmal hastalıkları taklit edebileceği için klinisyenler özellikle de pediatrik hastalıklar tarafından tanınması önemlidir ve bu da gereksiz tanı girişimlerini

önleyecektir. Günümüzde benign eklem hipermobilitesi sendromu ve hiperobil tip Ehlers-Danlos Sendromu'na farklı kriterlerle (sırasıyla Brighton kriterleri ve Villefranche nozolojisi ile) tanı konulmaktadır.

Eklem Hipermobilitesi (EHM): Hiperobilite, herhangi bir romatizmal hastalıktan bağımsız olarak eklemlerin normalin üzerinde hareket genişliğine sahip olması ile karakterize klinik bir bulgudur. Eklem laksitesinin daha önce tarif edilmiş olmasına rağmen; hiperobilite sendromu ise ilk kez Kirk tarafından 1967 yılında eklem laksitesine, kas iskelet sistemine ait semptomların eşlik etmesi durumu olarak tanımlanmıştır [60]. Hiperobilite sendromu çok eski yıllarda Marfan ve Ehlers-Danlos sendromunun (EDS) klinik bir özelliği olarak bilinmekteydi. Oysa son 20 yılda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bu sendromun, kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının hafif bir formu olabileceği düşünülebilir. Beighton ve ark. [3] tarafından EDS'de kullanılan Villefrance sınıflandırması, 1998 yılında yeniden düzenlenmiş ve Hiperobil tip EDS (EDS tip III) olarak adlandırılmıştır.

Geçmiş yıllarda eklem hiperobilitesine semptomların eşlik etmesi durumu, eklem hiperobilite sendromu (EHS) veya hiperobilite sendromu (HS) olarak bilinirken, 1998 yılından sonra bu terminoloji, benign eklem hiperobilite sendromu (BEHS) olarak değiştirilmiştir. Lokalize eklem laksitesi terimi ise herhangi bir eklem ya da birkaç eklemden oluşan hiperobiliteyi tanımlamak için kullanılmaktadır.

Eklem hiperobilitesi (EHM), eklem hareket aralığının anormal şekilde artmış olmasıdır. EHM, bir ya da birkaç eklemi tutabilir (lokal) ya da çok sayıda eklemden (yaygın) görülebilir. EHM genellikle benign ve başka bir hastalığa eşlik etmeyen izole bir bulgu şeklindedir. Ancak EHM, aralarında KBDH'nin de bulunduğu birçok farklı hastalığın bir parçası olarak da görülebilir. Çocuk ve erişkinlerde EHM muayenesi, yaygın olarak kullanılan Beighton puanlama sistemi ile (Beighton skorlaması; BS) yapılmaktadır (**Tablo 2.3**).

EHM taraması için bir diğer seçenek 5 sorudan oluşan bir anketin uygulanmasıdır (**Tablo 2.6**). Özgül olmayan kas-iskelet yakınmaları bulunan, ancak dejeneratif veya inflamatuvar bir hastalık saptanmamış erişkinlere, öykü alınırken

yöneltilen 5 soru, EHM (ve olasılıkla BEHMS) olan hastaları %80 oranında seçebilmiştir. Bu anketin avantajları; sadece bir grup ekleme odaklanmaması, hastanın geçmiş hikâyesini de dikkate alması ve uzmanı olmayan hekimler için fizik muayeneye gerek duyulmaması olarak belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Hipermobilitenin belirlenmesi için 5 soruluk anket [61]

1. El ayarlarınızı şimdi (veya geçmişte) dizlerinizi kırmadan yere değdirebilir misiniz?
2. Başparmağınızı şimdi (veya geçmişte) ön kolunuza değdirebilir misiniz?
3. Çocukken vücudunuza ilginç akrobatik şekiller vererek arkadaşlarınızı şaşkırtırmıydınız ya da bacaklarınızı tam açabilir miydiniz?
4. Çocukken ya da gençken omuz veya diz kapağınızda tekrarlayan çıkık oldu mu?
5. Kendinizi ‘gevşek eklemliler’ olarak tanımlar mısınız?
Soruların 2 veya daha fazlasına verilen olumlu yanıt, %80-85 hassasiyet ve %80-90’lık bir özgülükle hipermobilitate düşündürür

Benign Eklem Hipermobilitate Sendromu: Hipermobilitate sendromu (HMS) kavramı ilk kez yaygın EHM ile beraber kas-iskelet yakınmaları da sergileyen, ancak diğer yönlerden sağlıklı olan bir grup hasta çocuğu tanımlamak için kullanılmıştır [60]. HMS’li çocuklar ilerleyen yıllarda izlendikçe; HMS’nin kronik ağrı ve romatolojik yakınmalara sebep olan bir durum olduğu, ancak ciddi bir sistemik hastalıkla birliktelik göstermeyen ‘selim’ bir doğasının olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle HMS, benign eklem hipermobilitesi sendromu (BEHMS) adını almış ve bir KBDH olarak sınıflandırılmıştır. Buradaki ‘benign’ kelimesi; EHM’nin görüldüğu MFS ve bazı EDS’lerin aksine, normal bir yaşam beklentisine, kalp-arter tutulumu olmayışına, daha hafif cilt ve eklem bulgularına ve osteoporozla daha az yatkınlık olduğuna işaret eder [18, 23].

Tanım gereği, fizik muayenede yaygın EHM saptandığında, ciddi KBDH’nın akla getirilmesi ve özellikle MFS, MİH ve EDS’lerin dışlanması gerekmektedir. Yine de BEHMS tanısı almış bireylerde, MFS, MİH ve EDS’ye ait klinik özellikler (marfanoid habitus, skolyoz mavi sklera, gevşek göz kapağı gibi bulgular) sık görülür (**Tablo 2.7 EHM ayırıcı tanı algoritması**). Diğer KBDH ile kayda değer klinik benzerlikler

sergilemesi nedeniyle, İngiliz Romatoloji Topluluğu BEHMS'ye özgü tanısal kriterler geliştirmiştir [18].

EHM ve BEHMS'nin kesin etiyojisi bilinmemektedir ancak her ikisinin kuvvetli bir ailevi yönü vardır; olguların %50'ye varan kısmında etkilenmiş 1. dereceden akrabalar olduğu görülür. Bu durum, otozomal dominant (OD) kalıtımı düşündürmektedir. KBDH uzmanları, BEHMS ile HT- EDS'nin (EDS Tip III) aynı hastalık olduklarına, günümüzde her ikisinin henüz bilinmeyen etiyojilerinin muhtemelen aynı moleküler temelle açıklanacağına inanmaktadırlar [1, 60]

Benign Eklem Hipermobilitate Sendromu için Revize Tanı Kriterleri/ Brighton Kriterleri [62]

Tablo 2.8. Brighton Kriterleri

<p>Major Kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beighton Skorunun 4/0 ve üzeri olması (şimdi ve geçmişte)• 4 ve daha çok eklemde 3 aydan daha fazla süredir görülen kronik artralji
<p>Minör Kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beighton skorunun 1,2 ya da 3/9 olması (0,1,2,3 yaş 50+ ise)• Artralji (> 3 aydan fazla süredir) ve 1-3 eklemde görülmesi, sırt ağrısı (>3 aydan fazla süredir), spondiloz, spondilolistezis• Birden fazla eklemde ya da aynı eklemde birden fazla sayıda dislokasyonu• Yumuşak dokuda görülen romatolojik hastalıklar (epikondilit, tenosinovit, bursit)• Marfanoid habitus (ince, uzun yapı, kulaç/boy oranı>1.03, üst ve alt segment oranı <0.89, araknodaktili (pozitif Steinberg/bilek işareti)• Anormal deri: stria, hiperekstansibilite, ince deri, papirüs kağıdı görünümünde olan skarlaşma• Göz bulgusu: göz kapağında düşüklük, miyop, ve antimongoloid eğiklik• Variköz venler, herni ya da uterus/rektal prolapsusu

Benign eklem hipermobilité sendromu için 2 major kriter; ya da bir major ve 2 minör kriter; ya da 4 minör kriter varlığı gerekmektedir. Ailesinde birince derece akrabalar arasında kesin olarak etkilenmiş bireyde ise 2 minör kriter varlığı yeterlidir.

Brighton kriterleri, Beighton kriterlerinden farklı olarak eklem hipermobilitésinin geçmişteki varlığını da ortaya koymaktadır. Bunun yanında konnektif doku laksitesinin diğer bulgularını da göstermesi de Brighton kriterlerini avantajlı bir duruma sokmaktadır. Başlangıçta araştırmalarda kullanılmak üzere oluşturulan Brighton kriterleri, günümüzde klinik tanı aracı olarak kullanılmaktadır [18, 24].

Hipermobil Tip EDS için Tedavi Yönetimi

- Romatoloji değerlendirmesi, fizik tedavisi ve destek tedavisinin verilmesi
- Fizik tedavi önerileri ve düzenli egzersiz
- Kronik ağrı için multidisipliner bir ağrı kliniğe yönlendirme
- EDS'nin endişe edicek bir tipi olmadığına dair moral verilmelidir.
- Hastanın destek gruplarından faydalanması sağlanmalıdır.

HMS tedavisinde ana hatları maddeler halinde sıralayacak olursak [23];

1. Hastanın yakınmalarına inanılmalıdır, çünkü objektif bulguların olmaması çoğunlukla konversiyon, nöroz gibi yanlış tanı konulmasına neden olmaktadır.
2. Romatolojik bir hastalık olmadığı konusunda hasta ikna edilmelidir.
3. Günlük yaşamda yakınmaları artıran ve azaltan faktörler tespit edilmelidir.
4. Basit analjezikler kullanılmalıdır.
5. Egzersiz programları önerilmeli, kilonun normal tutulması eklemlerde kas ve ligaman desteğinin iyi olması gerekmektedir.
6. Hafif manipülasyonlar, fizyoterapi ve hidroterapi yararlı olmaktadır.
7. Baletlerde hipermobilité faydalı olurken, ağır yük taşıyanlarda ve profesyonel sporcularda zararlı olmaktadır.
8. Hipermobil bireyler yürüme, hafif kasma ve gevşeme tekniklerinden fayda görürken, uzun süreli kas kasılmasından zarar görmektedirler.

2.9.4. KİFOSKOLYOTİK TİP EDS (EDS TİP VI) (OKÜLER SKOLYOTİK TİP) (OMIM 225400)

Kifoskolyotik tip EDS lizil hidroksilaz 1 eksiliğine (PLOD 1) bağlıdır. Bu enzim kollajen modifiye edici bir enzimdir ve PLOD 1 geninde homozigot ya da heterozigottur mutasyonlarla ilişkilidir.

Kifoskolyotik EDS Tanısı [3]:

Major tanı kriterleri:

- Doğumda ciddi kas hipotonisi
- Jeneralize eklem laksisitesi
- Doğumda kifoskolyoz, progresif seyreder
- Skleral frajilite ve göz küresinin rüptürü

Minör tanı kriterleri:

- Doku frajilitesi, atrofik skarları da içerir
- Kolay morarma
- Arteryal rüptür
- Marfanoid habitus
- Mikrokornea
- Radyolojik olarak görüntülenebilen osteopeni
- Aile öyküsü (etkilenmiş çocuklar)

(Not: Bebeklerde 2-3 major tanı kriterinin bulunması durumunda laboratuvar testi yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Biyokimyasal ve moleküler temeli hala net anlaşılamamıştır [39].)

EDS kifoskolyotik tip otozomal resesif bir hastalıktır (MIM 225400). Erken yaşta kifoskolyoz görülür, progresif seyreder. Ağır neonatal kas hipotonisi, motor gelişme geriliği, jeneralize eklem hiperlaksisitesi, osteopeni, frajil, hiperekstansibl ve moraran deri, mikrokornea ve bazı hastalarda skleral frajilite, artmış intraokuler basınç

ve göz küresinin rüptürü bildirilmiştir. Vasküler rüptür vakaları da bildirilmiştir. Kognitif gelişim normaldir. Ciddi kas hipotonisi motor gelişim geriliği nedeniyle, bu çocuklarda sıklıkla primer nöromuskuler hastalık olarak ön tanıda düşünülürler [16, 25].

Lizil hidroksilaz enzim aktivitesinde eksiklik bu tabloya neden olmaktadır. İlk moleküler defekt EDS'nin bu subtipinde aydınlatılmıştır. Kollajen tip I içindeki triplet (Gly-Xaa-Lys) lizil rezidüleri LH-1 ve PLOD1 tarafından hidroksile edilir. Bu oluşum mekanik olarak daha stabil bir kollajen fibrili oluşturmak için gerekli karbonhidrat birimleri için de gereklidir. Tanı idrarda artmış lizilpridinolin/hidroksipiridinolin oranı ile konfirme edilir. Ayrıca kültüre deri fibroblastlarında azalmış LH-1 aktivitesi ya da PLOD1 geninde homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyon saptanması ile de tanı kesinleştirilebilir [39].

Tarihsel gelişim: Otozomal resesif geçiş gösteren oküler formu Beighton tarafından 1970 yılında tanımlanmıştır. Tipik EDS'ye ek olarak kas hipotonisi, doğumdan itibaren ciddi ve progresif kifoskolyoz, mikrokornea, göz küresinin rüptürü, doku frajilitesi ve retina dekolmanı olduğunu saptamışlardır. Bu ailede annelerinin ilk çocuğuna 3 aylık gebe iken membran rüptürü olduğu bilinmektedir. Küçük kızın gözüne aldığı nispeten zayıf bir travma sonrasında gözüne enükleasyon yapılması gerekmiştir. Bütün çocuklardan alınan cilt biyopsisinde kollajenin nondenatüre çözücülerde (seyreltik asit) çözüldüğü, ilaveten denatüre çözücülerde (4M CaCl₂ ve 9 M KSCN) daha çok çözüldüğü görülmüştür. Buradan yola çıkarak da şu sonuca varılabilir ki dermal kollajenin çapraz yapılanmasında bazı intermoleküler defektler bulunmaktadır. En şaşırtıcı bulgu da (1991 S. Krane) ciltteki hidroksilizin içeriğinin azalmasını göstermesidir (0.2-0.3 parça, 1000 aminoasitlik parçadan, % 5-7 si normal). Klinik olarak normal olan ebeveynlerin ve büyük kızkardeşin deri hidroksilizin içeriği normaldir. Bu hastalık otozomal resesif olarak kalıtılır ve lizil parçalarının azalmış enzimatik hidroksilasyonu sonucu oluşmaktadır [1].

Tarih içinde EDS VI'nın farklı subgrupları da ortaya tanımlanmıştır. EDS VI, oküler tip, oküler-skolyotik tip, kifoskolyotik tip [3]. Enzim defektinin aktivasyon ya da inhibisyon aşamasında değil defektin yapısal olduğu görülmüştür. Hastaların

biyokimyasal defektleri farklı olmasına rağmen, EDS'nin özelliklerini ve oküler anormallikleri benzerdir. Bazı hastalarda tipik bulguların olmasına karşın normal ya da çok az azalmış cilt hidroksilizin içeriği ve tamamen normal fibroblastlar vardır.

Kifoskolyotik tipe benzerlik gösteren ancak normal lizil hidroksilaz aktivitesi gösteren tip, eskiden EDS VIB olarak sınıflandırılmıştır [1].

Prevalans: EDS Kifoskolyotik tip oldukça nadir görülür. Bu nedenle prevalans net bilinmemektedir. Ancak 1:100.000 olduğu tahmin edilmektedir [63]. Prevalans ırk ya da etnik kökene bağlı olarak değişmez. Kifoskolyotik EDS neonatal dönemde nadirdir.

Patofizyoloji:

Gen, Enzim ve Fizyoloji: Lizil hidroksilaz enzim aktivitesinde eksiklik bu tabloya neden olmaktadır. Lizil hidroksilaz 1(LH1) (prokollajen- lizin, 2 oksogluterat 5 dioksijenaz, PLOD1, MIM 153454), 85.000 moleküler ağırlığında, herbiri 790 aminoasid parçaları içeren ve 18 aminoasidin sinyal peptidi içeren subünitelerden oluşan bir heterodimerdir. C-terminal ucu özellikle iyi muhafaza edilmiştir. İlk moleküler defekt EDS bu subtipinde aydınlatılmıştır. Kollajen tip I içindeki triplet (Gly-Xaa-Lys) lizil rezidüleri LH-1 ve PLOD1 tarafından hidroksile edilir. Bu oluşum mekanik olarak daha stabil bir kollajen fibrili yapmak için gerekli karbonhidrat birimleri içinde gereklidir. Tanı idrarda artmış lizilpridinolin/hidroksipiridinolin oranı ile konfirme edilir. Ayrıca kültüre deri fibroblastlarında azalmış LH-1 aktivitesi ya da PLOD1 geninde homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyon saptanması ile de konulabilir [6, 8]. Uzun süredir bilinmektedir ki bazı klinik olarak kifoskolyotik tip EDS'ye uyan hastalarda normal LP/HP oranları saptanabilir. Bu hastalar EDS tip VIB ya da normal LH-1 oranlı EDS tip VI olarak değerlendirilebilir.

Hastaların İzleminde Özel Değerlendirmeler:

Kifoskolyotik EDS hastaların izlemleri

Göz: rutin oftalmolojik muayene miyopi, retina dekolmanı ve glokomun tesbiti için gereklidir. Rüptüre göz küresinin cerrahi onarımı oldukça zordur, çünkü skleral

doku oldukça frajildir. Primer vitrektomi yapılması retinal dekolmanı başarı şansını düşürür, skleral atrofi gelişirse de müdahale şansı oldukça düşer. Ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu durumlarda pnömatik retinopeksi, geçici balon ya da episkleral cep ile dura yaması gibi yeni cerrahi seçenekler denenebilir.

Kardiyovasküler sistem: EKO ile aort kökü ölçümü tanı sırasında ve normal saptandığında yıllık periodlarla bakılmalıdır. Mitral kapal prolapsusu ve kapak yetmezliği olan hastalarda yayınlanmış klavuzlar önerisinde takip edilmeli ve antimikrobial profilaksi verilmelidir. Dikkatli bir gözlem ve kan basıncının yakın izlemi arteryal rüptürü önlemek için oldukça önemlidir. Vasküler cerrahi tehlikelidir [63].

Diğerleri: Vitamin C nin, lizil hidrosilaz enziminin kofaktörüdür ve farmakolojik dozlarda kullanımı, hidrosilizilin idrarda atılımında artış ile sonuçlanmıştır. İki yılı geçen bir sürede bir hastanın yara iyileşmesinde düzelme, kas kuvvetinde artma, korneal kalınlıkta artma gözlenmiştir. Eklem laksitesisi, deri frajilitesi ve derinin hidrosilizin içeriğinde değişiklik olmamıştır [64].

Genetik danışma: Otozomal resesif olarak kalıtım gösteren bu formda hasta olan bireyin ebeveynleri zorunlu heterozigot taşıyıcıdır. Heterozigotlar asemptomatiktir. Etkilenmiş bireyin kardeşleri %25 oranda hasta, %50 oranda asemptomatik heterozigot ve %25 oranda normal olması beklenir. Etkilenmiş bireyin çocukları ise zorunlu heterozigot olacaktır. Zorunlu heterozigot olan aile bireyinin kardeşlerinin ise %50 oranda heterozigot olmaları beklenir [63].

Prenatal tanı: Ailede hastalığa neden olan mutasyon saptandığı zaman 12. Gestasyonel haftada koryon villüs örnekleme (CVS) ve 15-18. gestasyonel haftada ise amniyosentez yapılarak moleküler genetik analiz yapılabilir. Mutasyonun saptandığı aileler için Preimplantasyon Genetik Test (PGD) de bir seçenektir [63].

2.9.5. ARTROKALAZİK TİP EDS (EDS TİP VII A ve VII B) (ARTROKALAZİK MULTIPLEKS KONJENİTA) (OMIM 130060)

Tanı Kriterleri [3]

Artokalazik tip EDS otozomal dominant kalıtım ile geçer. Exon 6 da kollajen I oluşumu için; Tip VIIA için proalfa 1'in aminotermal ucu, tip VIIB içinse proalfa2'nin aminotermal ucunun defektif prosesi buna neden olmaktadır. Şunlar ile karakterizedir:

Major tanı kriterleri:

- Ciddi jeneralize eklem hipermobilitesi, tekrarlayan çıkıklar
- Konjenital bilateral kalça dislokasyonu

Minör tanı kriterleri:

- Deri hiperekstansibilitesi,
- Doku frajilitesi, atrofik skar dokusu
- Kolay morarma
- Kas hipotonisi
- Kifoskolyoz
- Radyolojik olarak hafif osteopeni, nadiren kırıklar

Klinik bulgular: Artrokalazik tip EDS'nin karakteristik özelliği eklem kapsülü ve ligamentlerin tutulumudur. Ağır seyreden multiple eklem hipermobilitesi, rekürren subluksasyonlar, küçük ve büyük eklemlerin tekrarlayan çıkıkları ve ligamentlerde yırtıklar görülür. Bütün hastalar yenidoğan döneminde anlaşılabilir ancak kesin tanı yıllar içerisinde konur. Konjenital kalça dislokasyonu mutlaka vardır, kas hipotonisi çok belirgindir. Makat presentasyonu sıktır. Motor gelişim geridir. Boy kısalığı eğer varsa ciddi torakolomber skolyoz ve kalça dislokasyonu yüzündendir. Dermatosparaksisin aksine deri orta derecede etkilenmiştir. Deri ince ve kadifemsidir. Atrofik ve hemosiderotik skarlar, geç yara iyileşmesi genellikle erişkin dönemde görülür. Yüzde tombul görünüm, epikantal katlantı, basık burun kökü ve mikrognatı tanımlanmıştır.

Rekürren kırık, Wormian kemikler ve geniş fontaneler ile artrokalazik tip EDS'nin kemik değişiklikleri Osteogenezis imperfekta ile benzerlik göstermektedir [1, 39].

Tanı ve Ayırıcı Tanı : Tanı klinik zeminde veibroblast kültüründe derinin kollajen ekstraktının üretilerek protein yapısının incelenmesi ile konulur. Konjenital kalça dislokasyonu Larsen sendromunda da (MIM 150250, MIM 245600), bulunmaktadır. Ayrıca kalça dislokasyonu, parmakların hiperekstansibilitesi ve yüz dismorfizmleri olan (MIM 142700) ve (MIM 601450) sendromlar mevcuttur.

Genetik danışma: Etkilenmiş bireyin hastalığı diğer bir nesle aktarma oranı %50 'dir. Prenatal tanı koryonik villustan yapılan genetik analiz ile mümkündür.

Hastalığın İzlemi: Kas hipotoni ve ciddi ligament laksisitesi yaygın eklem hipermobilitesine eşlik ettiği bir bebeklik dönemi oldukça kötü geçer. Motor gelişim yavaş, diz bilek ayak- ya da diz ayak gibi ortezler gerekli olabilir. Kas tonusu arttıkça diz-bilek-ayak ortezi bilek-ayak ortezi olarak indirgenebilir. Dizi ve patellofemoral eklemleri stabilize eden cerrahi işlemler yapılabilir. Bilek ve subtalar füzyonlar bazı olgularda bildirilmiştir. Üst ekstremitede de alt ekstremitede olduğu gibi hipermobilitate tekrarlayan ve persistan dislokasyonlar sık görülür. Cerrahi tedaviden az fayda görürler. Metakarpofalangeal eklemler için artrodez kullanılabilir. Kalça ve diğer eklemlerin prematür dejeneratif artriti gelişebilir. Ana ortopedik sorun bilateral konjenital kalça dislokasyonudur. Kapalı redüksiyon ve ortezler, açık redüksiyonlar erken bebeklik döneminde yetersiz kalmakta ve çoğu sublukse ve disloke kalça ile tekrar seyretmektedir. Erken kapsülografi sütürleme tedavisi de çok başarılı olmamıştır. Femoral osteotomi ile birlikte ya da tek başına yapılan iliak osteotomi ile bazen başarılı sonuçlar alınmıştır [1, 16]. Hipotoni ve laksisiteye bağlı postural torakolomber kifoz bu bebeklerin karakteristik özelliğidir. Skolyoz olguları da bildirilmiştir.

Hızlı moleküler tanı, erken fizik tedavi, medikal ve fizyoterapi desteği ile yürüme, ayakta durma ve günlük işleri yapabilme kapasitesi artacaktır. Disloke kalça uygun cerrahi müdahale ile de tekrarlayan çıkıklar, avasküler nekroz ve prematur osteoartrit gibi komplikasyonların sıklığı azaltılabilir.

2.9.6. DERMATOSPARAKTİK EDS (EDS TİP VII C) (OMIM 225410)

Major tanı kriterleri [3]:

- Ağır deri frajilitesi
- Sarkık ve çok esnek deri

Minör tanı kriterleri:

- Yumuşak, yufka gibi deri yapısı
- Kolay morarma
- Fetal membranların prematür rüptürü
- Geniş herniler (umblikal, inguinal)

Dermatosparaktik EDS (OMIM 225410) oldukça nadirdir. Otozomal resesif kalıtmıdır.

Patogenez: Proalfa 1 ve Proalfa 2 zincirleri, N-terminal propeptit, fibrillogenez, çapraz bağ oluşumu ve prokollajen sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. Yüksek molekül ağırlıklı kollajen öncülerinin olduğu savunulmuştur. Dermatosparaktik EDS tipinden sorumlu gen ADAMTS2’ir. Bu gen tarafından kodlanan ve tip I, II ve III kollajen içindeki N-terminal propeptit ayrılmasını sağlayan enzim olan prokollajen N-proteinazın aktivitesindeki patolojik eksiklik sonucu ayrılmamış pN-kollajen molekülleri matür kollajen fibrilleri içerisine karışır ve dermal kollajenin yapısını bozar. Bu hastalıkta biyokimyasal-elektroforetik olarak da tip I kollajenin prosesinde, karakteristik olarak tip I pN kollajen birikimi gösterilmiştir. Derinin elektron mikroskopisinde ‘özgün hiyeroglafik fibriller’ görülür. Tanı ADAMTS2 gen mutasyonu ile doğrulanır[1, 25, 65].

Klinik: Klinik özellikleri; ciddi deri frajilitesi, morarmalar ve sarkan bol deri tipiktir, cutis laksa’ya benzetilir. Diğer özellikleri, fontanellerin kapanmasında gecikme, mavi sklera, kaşlarda ödemli görünümle karakteristik yüz görünümü, umblikal herni, kısa boy ve kısa parmaklar olarak sıralanabilir. Hipermobile ağır değildir; fakat iç organ frajilitesi, spontan mesane rüptürü bildirilmiştir. Sarkık frajil bir deri, fontanel kapanmasında gecikme, mavi sklera, umblikal herni ve kısa boy vardır. Birçok hasta doğumda ciddi şekilde bulgularla presente olurken bazı hastalarda hafif klinik özellikler görülebilmekte ve tanı almaları gecikebilmektedir [39].

2.10. NADİR EDS SUBTİPLERİNDEN GELİŞTİRİLEN YENİ PATOGENETİK KAVRAMLAR

Son 10 yılda, bazı yeni EDS varyantları tanımlanmıştır (**Tablo 2.2**) ancak bunların bazıları henüz Villefranche adlandırmasında yerlerini alamamışlardır. Bununla birlikte bu çalışmalarla EDS'nin fenotipi tanımlaması genişlemiş, moleküler patogenezinde kollajenin defektinin yanında diğer ECM moleküllerinin de etkisi olduğu gösterilmiştir

2.10.1. KARDİYAK-VALVÜLER TİP EDS : Otozomal resesif kalıtılan nadir bir EDS formudur (MIM 225320). Klinikte, çocukluk döneminde hafif deri bulguları ve eklem hiper mobilitesi, osteopeni ve kas hipotonisi ile görülürken, erişkin yaşta ciddi kalp kapak yetersizlikleri gibi komplikasyonlar görülebilir. Patogenezinde (COL1A2) Alfa 2 (I) kollajen zincirinin total yokluğu karakteristiktir ve (Alfa1(I))₃ homotrimer kollajen üretimi mevcuttur.

2.10.2. FKBP14 EDS: Bu otozomal resesif durum (OMIM 614557) bütün hastalarda kifoskolyotik EDS olarak düşünülmüştür. Ancak burada idrardaki çapraz bağ normaldir ve PLOD1 mutasyonu bulunmamaktadır. Sensorinöral işitme kaybı ve kırıklar olabilir. Doğumda ciddi jeneralize hiponi vardır, infant dönemde kas güçsüzlüğü ve miyopati belirgindir.

2.10.3. CHST14 EDS/MUSKULOKONTRAKTURAL EDS: Bu nadir durumun özellikleri (OMIM 601776) arasında progresif kifoskolyoz, infant dönemde görülen addükte baş parmak, clubfoot anomalisi, araknodaktili, hiper mobilite, frajil ve hiperekstansibl deri, atrofik skarlar ve gecikmiş yara iyileşmesi olarak sıralanabilir.

Malfait ve ark. [26] bir çalışmada, EDS VIB varyant fenotipinde CHST14 geninde, dermatan-4-sulfotransferaz-1 mutasyonunu bulmuşlardır. Bu hastalar tip VIA ile klinik olarak eklem hiper mobilitesi, deri bulguları, kifoskolyoz, clubfoot deformitesi, kas hipotonisi, ve okuler bulgular (mikrokornea, mavi sklera, miyopi, retinal ayrılma ve glokom gibi) birçok benzerlik gösterirler. Ancak karakteristik kraniofasiyel anormallik, eklem kontraktürleri, kırıksık avuç içleri, konik şekilli parmaklar, gastrointestinal ve

genitoüriner bulgular ile tip VIA 'dan ayrılır. CHST14 mutasyonu sonucunda nadir bir otozomal resesif bir hastalık olan 'bitişik başparmaklı clubfoot sendromu (ATCS)' görülür. Eski sınıflamaya göre EDS VIB'li hastalar ATCS'nin kraniyofasiyel ve eklem kontraktürleri gibi birçok klinik özelliğini gösterirler. Ancak deri bulgularının şiddeti, okuler tutulum ve kifoskolyozun derecesi oldukça fazladır. EDSVIB-ATCS spektrumu içerisinde yer alır. Belirgin kas hipotonisi ve tipik kontraktürleri nedeniyle CHST14 ilişkili EDS varyantını muskulokontraktüral tip olarak sınıflandırmıştır. Ultrayapısal çalışmalar değişik çaplarda küçük kollajen fibrilleri, çiçek şeklindeki fibrillerin varlığı bu EDS subtipi için karakteristik olduğunu göstermiştir. Tip VIA'dan farklı olarak idrar biyokimyasal kollajen çalışmalarında LP/HP oranı normaldir. CHST14 mutasyonunun aydınlatılması EDS patogenezinde proteoglikan metabolizmasındaki defektin aydınlatılması için de önemli olmuştur. D4ST-1 enzimi Dermatan sulfat (DS) sentezi için anahtar bir enzimdir. N-asetil galaktozamin rezidülerinin 4-O-sulfatasyonu katalizler. DS/CS (kondrotin sülfat) biyosentezi süresince değişik epimerizasyon ve sülfatasyon reaksiyonları ile kontrol edilir. D4ST-1 enzimi eksikliği normal DS/CS dengesini DS proteoglikan (DSPG) (versikan, trombomodulin gibi) ve SLRP (decorin ve biglikan) lehine bozar. Sonuçta bu DSPG lerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü ECM'nin organizasyonui yara iyileşmesi, antikoagülan süreç, hücre adezyonu gibi alanlarda önemlidir. Decorin içerisinde normal DS/CS hibrit yapısının bozulması, kollajen fibrillerinin interfibriller boşluk yapısının düzenlenmesinde bozulma ile sonuçlanır ve kollajen demeti oluşumda bozukluğa neden olur[66].

2.10.4. BRITTLE KORNEA SENDROMU: Brittle Kornea Sendromu (BCS), kifoskolyotik EDS (eski adı ile EDS VIA) ile fenotipik olarak benzerlik gösterir. Bazı hastalarda ZNF469 mutasyonu gösterilmiştir. ZNF469, işlevi ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir zinc finger proteini kodlayan gen, mutasyonu vardır. Deri, kas, kornea ve sklerayı tutar. BCS'de kırılğan kornea, okuler frajilite, mavi sklera ve keratokonus en belirgin fiziksel bulgulardır. Ayrıca bu hastalarda eklem hiper mobilitesi, deri bulguları ve kifoskolyoz da görülebilir [67]. Skleranın histolojik muayenesinde korneal kalınlığın beligin derecede azaldığı saptanmıştır. Son zamanlarda ikinci bir gen olan PRDM5 gen

mutasyonu de BCS hastalarında bildirilmiştir. PRDM5 transkripsiyonel regülatuar proteindir. Fenotipik sprektrum ZNF469 ve PRDM2 mutasyonları için benzerdir. Bu 2 gen aynı gelişimsel yolağı etkilemektedir [68].

2.10.5. EDS/ OI ÖRTÜŞEN FENOTİP: Otozomal dominant kalıtmıdır. Kliniğinde osteogenezis imperfekta gibi kemik frajilitesi ve EDS benzeri değışik derecelerde eklem hiper mobilitesi ve deri bulguları birlikte görülür. Tip I kollajenin içindeki triple helikal alanın 85 aminoasitlik rezidünün N terminal uzantısını etkileyen mutasyonlar bu tabloya yol açar. Bahsedilen bu 85 aminoasitlik bölge tip I kollajen tiple heliks stabilizasyonunu sağlayan bir çapa görevi yapar. Bu alfa 1 N-çapa bölgesindeki defekt sonucunda inefektif N-propeptit ayrılması oluşur. Ayrılmanın kendisi zarar görmemiş olsa bile fibril içindeki inefektif moleküller hastada artrokalazik EDS benzer semptomlara neden olabilir [12].

2.10.6. TENASCIN X-EKSİKLİĞİ İLE GİDEN EDS: Otozomal resesif Tenascin-X eksikliği ile giden EDS belirgin cilt laksisitesi, belirgin eklem hiper mobilitesi ve ciddi morarma ile seyreder. Klasik EDS'de görülen anormal skar dokusu burada görülmez. Elektron mikroskopisi tanıda bazen yaralı olabilir. Etkilenmiş bireylerin ebeveynlerde (özellikle annelerde), tek Tenascin-X mutasyonu olabilir ve eklem hiper mobilitesi olabilir [69].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖN HAZIRLIK

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS) ile ilgili literatür taraması yapılarak, bağ dokusunun yapısı ve EDS'nin patofizyolojisi, EDS'nin fizik muayene bulguları ve tanı kriterleri hakkında günümüzde mevcut bilgiler toparlanmıştır. Literatür bilgileri doğrultusunda EDS'nin çocuklarda en önemli bulgularının eklem hipermobilitesi, kas-eklem yakınmaları, cilt bulguları ilgili antropometrik veriler, göz bulguları, kalp-damar sistemine ait bulgular ve kişisel öz geçmiş bilgisi ile birlikte aile öyküsü olduğu saptanmıştır.

Ehlers-Danlos Sendromu'nun birçok alttipi olması, bu alttiplerinden özellikle Hiper mobil tip Ehlers-Danlos Sendromu (HT-EDS)'nin heterojen klinik özelliklerinin birçok yönü ile Eklem hiper mobilitesi (EHM) ve Benign Eklem Hiper mobilitesi Sendromu (BEHMS) ile benzerlik göstermesi ve klinik bulgularının örtüşmesinden kaynaklanan tanı güçlükleri, her biri için tanı kriterlerinin geliştirilmesine neden olmuştur (Villefranche kriterleri ve Brighton kriterleri). Büyüyen, gelişen ve sürekli değişen yapıları nedeniyle, çocuklarda bu klinik kriterler tanı koymakta yetersiz kalabilmektedir. Çocuklarda her bir sisteme ait klinik bulgunun oluşması ve oturması yıllar alabilmekte; bu nedenlerle 'olası' bir Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıkları (KBDH)'nin içinde yer alan EDS tanısı, ancak uzun bir izlem periyodunun en sonunda 'kesin' bir EDS tanısına dönüşebilmektedir.

Bu kriterler dikkate alınarak, EDS başta olmak üzere, KBDH bulgularını sergileyen hastaları seçmek ve değerlendirmeye almak için, öykü ve fizik muayene bulgularını içeren Çocuk Genetik polikliniğinde kullanılan forma ilaveten EDS için organ ve sistem tutulumunun sorgulandığı ayrıca bir form oluşturulmuştur (Ek 2).

3.2. HASTALARIN SEÇİLMESİ

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik bölümüne 2000-2015 yılları arasında başvuran ve başvuru tarihinde 0-15 yaş aralığında olup mevcut klinik bulgularıyla Ehlers Danlos sendromu olarak tanımlanan 34 adet hasta dahil edildi ve olguların dosya verileri önce retrospektif olarak değerlendirildi.

Olguların;

1. Detaylı özgeçmiş ve tıbbi öyküleri alındı.
2. Aile öyküleri alındı ve bu öykülere göre soyağaçları çizildi, benzer klinik bulguları olan bireyler saptandı.
3. Detaylı fizik muayeneleri; ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri ve persentil değerleri ve tüm fenotipik özellikleri belgelendi.
4. Bütün hastalarda Beighton skoru ile eklem hipermobilitésinin varlığı ve derecesi belgelenmiştir.
5. Mevcut klinik bulgular ile Brighton kriterleri major ve minor kriterleri ile skorlama yapıldı.
6. Göz muayenesi sonuçları kaydedildi.
7. EKO sonuçları belgelenecek kaydedildi.
8. İskelet ve kas sistemi bulguları detaylı olarak saptanarak kaydedildi.
9. Diğer organ ve sistem (kalp-damar, solunum, batin ve nörolojik) tutulumları sorgulanmış, var ise muayene bulguları ve ilave farklı bulgular kaydedilmiştir.
10. Mevcut olası ek hastalığın varlığı sorgulandı.

Hastaların adı soyadı, doğum tarihi, anne-babanın doğum yerleri ve ebeveyn arasında akrabalık olup olmadığı kaydedilmiştir. Aile öyküsü alınırken, hastaların soy ağaçları çizilmiştir.

Eklem hipermobilités, cilt bulguları ve ilave organ ve sistem tutulumu açısından benzer akrabaların varlığı sorgulanmıştır. Hastaların antropometrik ölçümleri (tartı, boy, baş çevresi, alt segment ve kulaç uzunlukları) yapılmıştır. Bu ölçümlere dayanarak

hastaların tartı, boy ve baş çevresi persentilleri, kulaç/boy ve üst segment/alt segment oranları hesaplanmıştır.

Bütün hastalarda Beighton'nun 5 klinik manevradan oluşan muayene tekniği uygulanarak eklem hipermobilitésinin varlığı ve derecesi belgelenmiştir. Beighton skorlaması dışında kalan eklemler de hipermobilité açısından muayene edilmiştir. Hastalarda cilt bulguları (ince, yumuşak, kadifemsi cilt, berelenmeler, kolay morarma, geç ve kötü yara iyileşmesi, skar varlığı, parşömen kâğıdı şeklinde ya da hiperelastik cilt özellikleri) ve vücut yapısı ile ilgili fizik muayene bulguları (kifoz, skolyoz, pes planus, pektus karinatum ve ekskavatum gibi) kaydedilmiştir.

Hastalarda özgül olmayan yakınmalar (eklem, sırt, boyun, göğüs ve ekstremité ağrıları, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı), eklem subluksasyon veya dislokasyonu, görme ile ilgili yakınmalar ve fitik öyküsü sorgulanmıştır. Hastaların varsa diğer sistemik (kalp-damar, solunum, batın ve nörolojik) muayene bulguları kaydedilmiştir.

Ayrıntılı göz muayenesi, ekokardiyografik inceleme ve fizik tedavi konsültasyonları yapılmış olan hastaların verileri belgelenerek kaydedilmiştir.

Hastaların muayeneleri aynı doktor tarafından yapılarak tamamlanıp pozitif bulguları belirlendikten sonra, EDS şüphesi olan 40 hastanın ayrıntılı birer epikrizi yazılmıştır. Bundan sonra her hastanın klinik verileri, yukarıda tarif edilen standart Brighton ve Villefranche kriterlerine uygunluğu açısından bu epikrizler üzerinden tekrar çalışılmıştır. Böyle bir çalışmadan sonra, başlangıçta mevcut olan ve EDS düşünülen 40 hasta içerisinde; fizik muayene bulguları, inceleme konumuz "hipermobilite sendromu" dışındaki diğer EDS hastaları ve Beighton skorlaması aynı doktor tarafından yeniden yapılamayan 6 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

İndeks olgu (çocuk) dışında, bir veya birden çok çocuk ve/veya erişkinin etkilendiği ailelerdeki erişkin ve/veya çocuk hastaların bir kısmı muayene edilmiş, ancak çalışmada yer almamışlardır. En sonunda eklem hipermobilitésini, cilt bulguları, diğer sistemik muayene bulguları ön planda olan 34 hasta çalışmaya alınmaya uygun görülmüştür.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 20.00 (Statistical Package for Social Sciences for Windows 20,0) programında analiz edilmiş ve araştırmada yer alan olguların tanımlayıcı istatistikleri yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Chi-square, korelasyon ve t-test analizleri kullanılmıştır. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubu küçük olduğu, kontrol grubunun bulunmadığı ve gözleme dayalı bir tez olduğundan klinik problemler frekansları hesaplanarak insidans ve prevelans açısından direkt literatürle karşılaştırılmıştır.

Yaş gruplarına göre Beighton skorlarının karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. ETİK KURUL KARARI

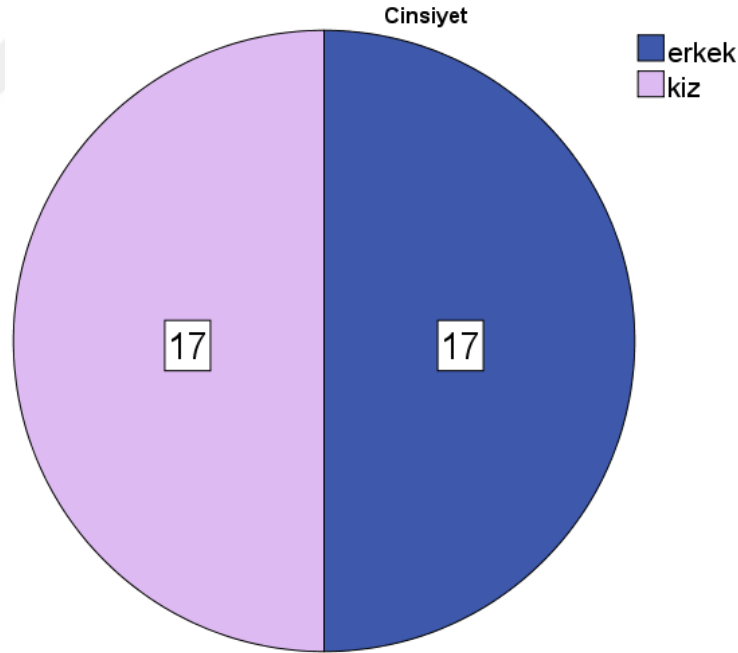
Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol Kodu: 09.2015.304, 70737436-050.06.04) (Ek 3). Çalışmaya katılan tüm aile üyelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

4. BULGULAR

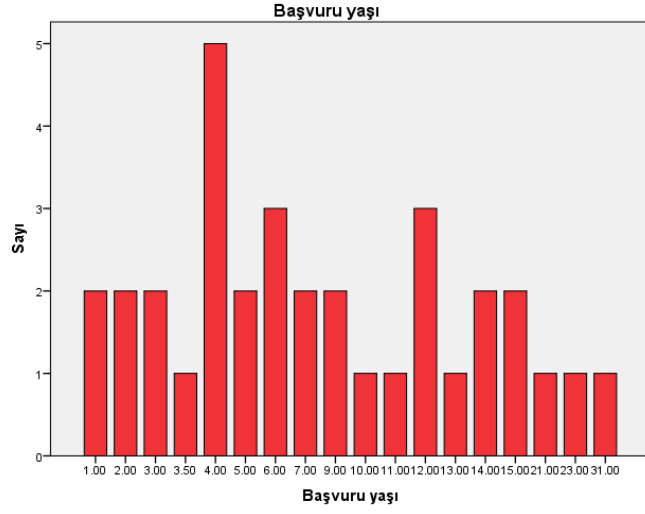
Çalışmaya 2000-2015 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Polikliniği'nde hipermobilite şikayet ve bulgusu nedeniyle başvuran, Ehlers-Danlos Sendromu ötanısıyla takip edilen 34 olgu alındı.

4.1. OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

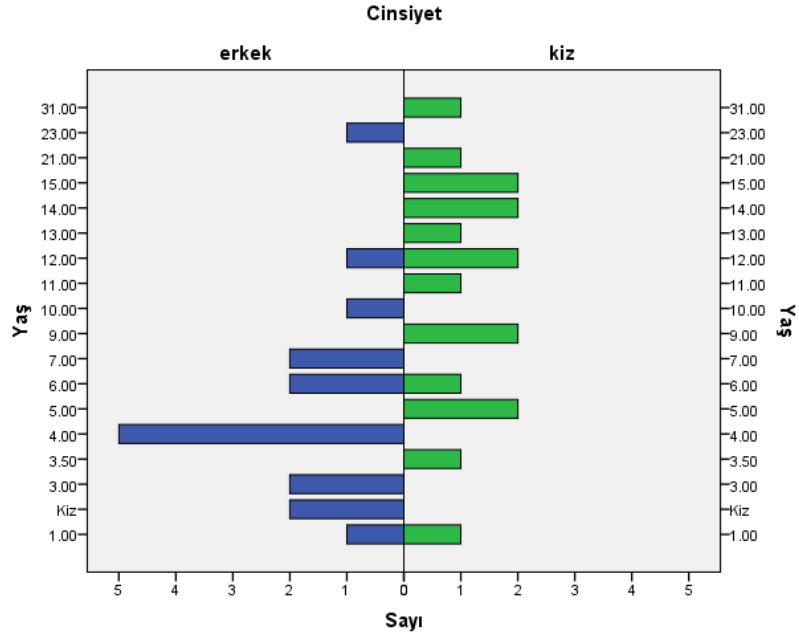
Olguların başvuru yaşları 2 yaş- 15 yaş arasında değişmekteydi ve başvuru yaş ortalaması 8.7 yıl olarak saptandı. Olguların 17'si erkek (%50), 17'si kız (%50), erkek/kız oranı 1/1 olarak belirlendi.



Şekil 4.1. Olguların cinsiyete göre dağılımı

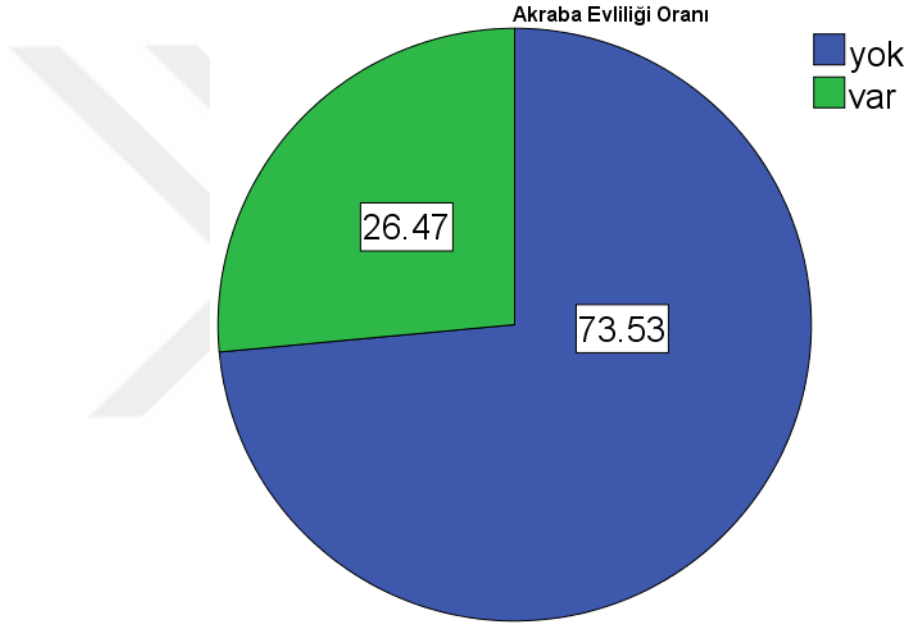


Şekil 4.2. Olguların başvuru anındaki yaş dağılımı



Şekil 4.3. Olguların cinsiyete göre yaş dağılımı

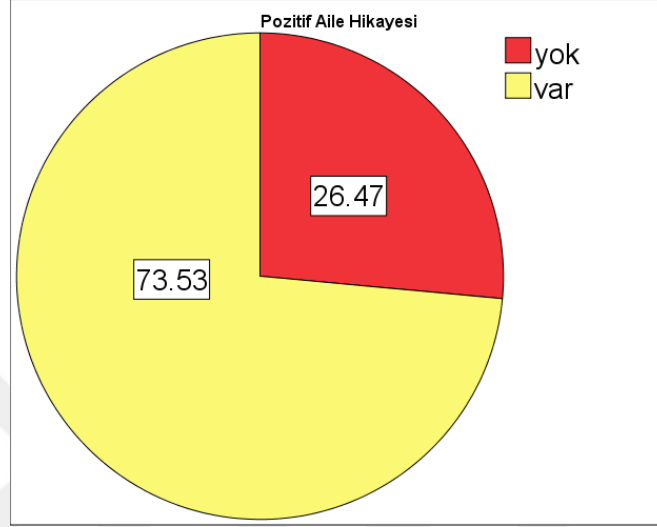
Olguların ebeveynlerinin 9'unun (%26.7) aralarında akrabalık varken kalan 25 olgunun ebeveynleri (%73.5) arasında akrabalık saptanmamıştır.



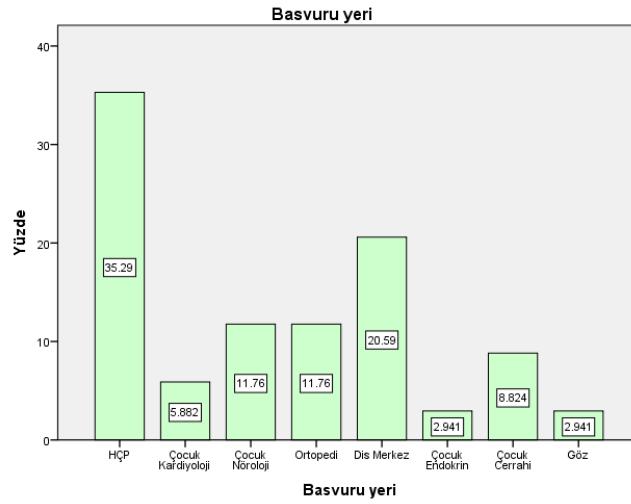
Şekil 4.4. Olguların ailelerindeki akraba evliliğinin dağılımı (%)

Mevcut 34 olgunun 5'i kardeş olduğu ve 1 olgunun annesi Klasik tipte EDS tanılı olduğu için çalışmamıza 28 aile katılmıştır (Kardeş olgulardan oluşan 5 aile vardır ve 1 ailede anne ve oğul olarak çalışmaya dahil edilmiştir).

Olguların %73.53'ünde soyağaçlarına bakıldığı zaman ailede olgularımız dışında en az bir bireyde daha pozitif bulguların olduğu öğrenildi.



Şekil 4.5. Olguların pozitif aile öyküsü varlığı



Şekil 4.6. Olguların başvuru yeri

Olguların büyük bir kısmı Çocuk Genetik Bölümü'ne Hasta Çocuk Polikliniğinden yönlendirilmiştir. Bunun dışında olguların geri kalan kısmı Ortopedi, Çocuk Cerrahi, Çocuk Nöroloji, Çocuk Kardiyoloji, Çocuk Endokrin ve Göz Hastalıkları poliklinikleri ve hastanemiz dışında diğer bölümlerden bölümümüze ileri tanı, takip ve tedavi amacıyla yönlendirilmiştir.

4.2. HASTALARIN FİZİK MUAYENE BULGULARI

4.2.1. Cilt Bulguları

Cilt bulguları; hiperelastik deri, kolay morarma, geç yara iyileşmesi ve atrofik skar şeklinde gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma kısmen öykü kısmen de fizik muayene bulgularına dayandırılmıştır. Öyküde, ailelerden 'kolay morarma', 'geç yara iyileşme' ifadelerini çevrelerindeki diğer çocuklarla kıyaslayarak söylemeleri istenmiştir. İnce cilt, ciltte kolay berelenmenin işareti olarak değişik zamanlarda iyileşen yara-bereler, zor iyileşmiş bir yaraya ait sebat eden eski skarlar, vücuda göre 'bol' ve 'gevşek' cilt ve çekilince kolay gelen fakat hemen geri dönerek hiperelastisite sergileyen cilt gibi bulgular fizik muayenede saptanabilir.

Cilt bulguları olarak olguların 22'sinde (%64.7) hiperelastik deri; 22 olguda (%64.7) kolay morarma; 16 olguda (%47.1) geç yara iyileşmesi ve 2 olguda (%5.9) atrofik skar saptanmıştır.

Tablo 4.1: Olguların farklı cilt bulguları ve dağılımı

Olguların Cilt Bulguları

	Sayı	Yüzde (%)
Hiperelastik deri yok	12	35.3%
var	22	64.7%
Kolay morarma yok	12	35.3%
var	22	64.7%
Geç yara iyileşmesi yok	18	52.9%
var	16	47.1%
Atrofik skar yok	32	94.1%
var	2	5.9%

Hiperelastik deri bulguları olan hastaların yaş ortalaması 12.2 (SD \pm 9.5); olmayan hastaların ise 10.1 (SD \pm 5.6) 'dır. Yaş arttıkça derinin gevşediği ve deri elastisitesinin göreceli arttığı bilinmektedir.

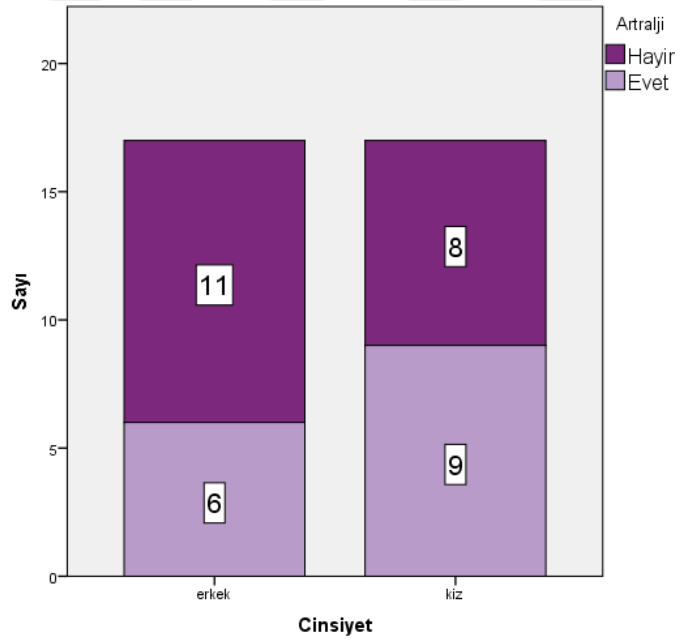
Tablo 4.2: Olguların yaş ve hiperelastik deri ilişkisi

	Hiperelastik deri	N	Ortalama	Std. Deviasyon	Std. E.M
Yaş	yok	12	10.1667	5.67023	1.63685
	var	22	12.2045	9.50145	2.02572

4.2.2 Eklem Bulguları

Eklem yakınmaları açısından sorgulandığında hastaların 15 'inde (%44.1) eklem ağrısı (artralji) olduğu öğrenilmiştir. 1-3 eklemden ağrısının varlığı sorgulandığında 14 hasta (%41) eklem yakınmalarının poliartralji şeklinde olduğunu ifade etmişlerdir.

Bunlardan 3 aydan daha uzun süren ve bununla birlikte günlük aktiviteyi engelleyen veya iş kaybına yol açan yaygın kas-eklem yakınmaları ya da gece uykudan uyandıran eklem-ekstremiteler ağrısının varlığı sorgulandığında ise sadece 3 hasta (%8.8) eklem yakınmalarının ciddi olduğunu ifade etmişlerdir.



Şekil 4.7. Olguların eklem ağrısı yakınması varlığı ve cinsiyete göre dağılımı

18 olguda (%52.9) kronik yorgunluk sendromu tariflenmiştir. Artralji ve kronik yorgunluk sendromu ilişkisine bakıldığında artraljisi olan 15 olgunun 13'ünde (%86.7) kronik yorgunluk sendromu tariflenmiştir. Pearson-Chi-Square testine göre artralji ve kronik yorgunluk sendromu arasında ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.02$).

Tablo:4.3. Artralji ve kronik yorgunluk ilişkisi

Artralji ve Kronik yorgunluk ilişkisi

		Kronik yorgunluk		Toplam
		yok	var	
Artralji	Hayir			
	Sayı	14	5	19
	Yüzde (%)	73.7%	26.3%	100.0%
	Evet			
Toplam	Sayı	2	13	15
	Yüzde (%)	13.3%	86.7%	100.0%
	Sayı	16	18	34
	Yüzde (%)	47.1%	52.9%	100.0%

Pearson Chi Square testi kullanılarak $p=0.02$ bulunmuştur ($p<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı)

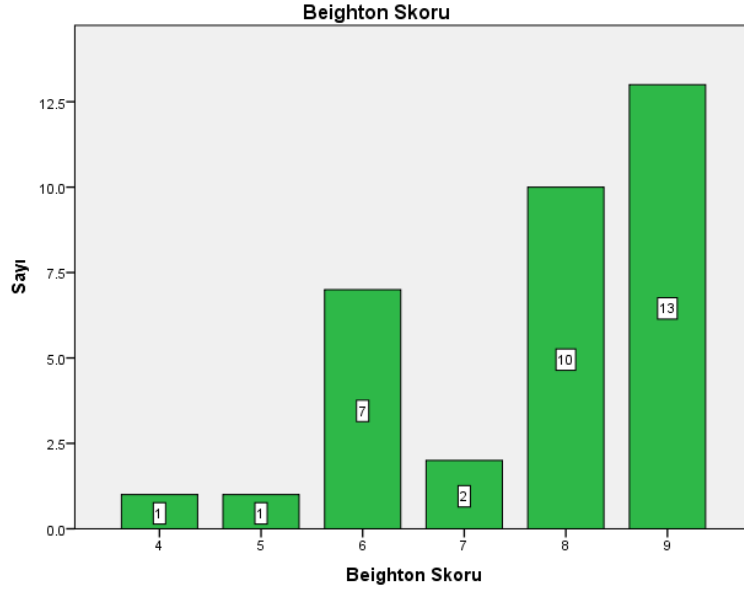
4.2.3. Eklem Hiper mobilitesi ve Beighton Skorları

Bütün olgular incelendiğinde 13 olgunun (%38.2) Beighton skorunun 9 üzerinden 9 puan olduğu (9/9); 10 olgunun (%29.4) Beighton skorunun 8 puan (8/9); 2 olgunun (%5.8) 7 puan (7/9); 7 olgunun (%20.5) 6 puan (6/9); 1 olgunun Beighton skoru 5 puan (5/9) ve 1 olgunun ise Beighton skoru 4 puan (4/9) olarak bulunmuştur.

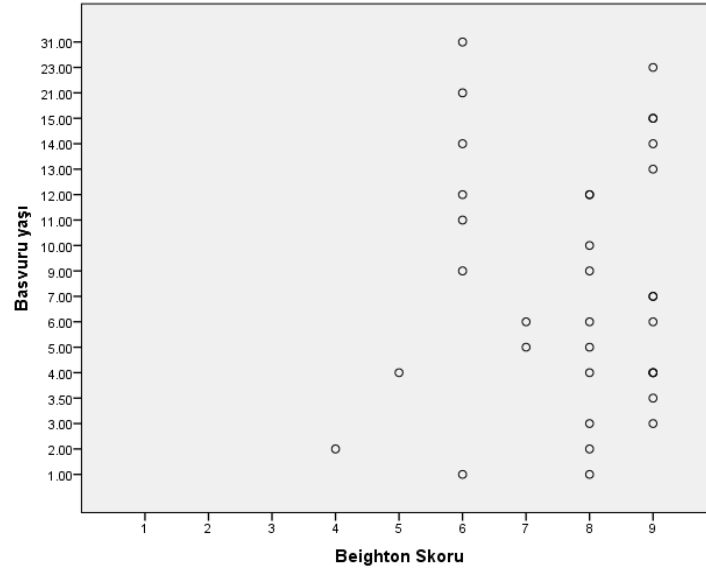
Olguların ortalama Beighton skorları 7.7 bulunmuştur (SD:1.4).

Yaşa göre Beighton skorlarına bakıldığında hasta grubumuzda yaş ve Beighton skoru arasında korelasyon bulunamamıştır.

Cinsiyete göre Beighton skorları incelendiğinde; kızların ortalama Beighton skorları 7.5; erkeklerin ortalama Beighton skorları 7.8 bulunmuştur. Kız ve erkeklerin Beighton skorları arasında anlamlı fark saptanamamıştır.



Şekil 4.8. Olguların Beighton Skoru dağılımları

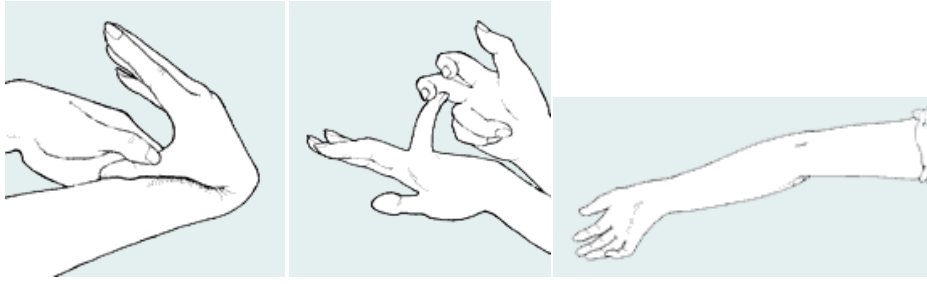


Şekil 4.9. Olguların Beighton Skoru ve yaşa göre dağılımları

Tablo 4.4. Olguların cinsiyet ve Beighton skoru karşılaştırması

Cinsiyet ve Beighton ilişkisi

	Cinsiyet	N	Ortalama	Std. Deviation	Std. E.M
Beighton skoru	Erkek	17	7.8824	1.53632	.37261
	Kız	17	7.5294	1.28051	.31057



1

2

3



4



5

Beighton manevraları	Eklem/bulgu
Beighton 1	Başparmağın önkola doğru pasif fleksiyonu
Beighton 2	5. parmağın pasif dorsifleksiyonu $>90^0$
Beighton 3	Dirseklerin hiperekstansiyonu 10^0
Beighton 4	Dizlerin hiperekstansiyonu 10^0
Beighton 5	Gövdenin öne doğru eğilmesiyle dizlerin hiperekstansiyonda olup el avuç içlerinin tamamen yere değebilmesi

Şekil 4.10. Beighton'ın 5 manevrası

Beighton skorunu oluşturan kriterlerin dağılımına bakıldığında en sık pozitif bulunan kriter elin küçük parmağının (5. parmak) pasif dorsifleksiyonu $>90^0$ olarak bulundu (%94.1). Bunu sırasıyla başparmağın önkola doğru pasif fleksiyonu (%88.2); dirseklerin hiperekstansiyonu minimum 10^0 (%85.2); dizlerin hiperekstansiyonu minimum 10^0 (%85.2) ve gövdenin öne doğru eğilmesiyle dizlerin hiperekstansiyonda olup el avuç içlerinin tamamen yere değebilmesi (%41.1) izlemektedir.

Tablo 4.5. Olguların Beighton'ın 5 manevrası ve yapabilen hastaların sayı ve yüzdesi

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)	
	yapamıyor	3	%8.3
Beighton 1	1 tanesini yapabiliyor	1	%2.9
	2 tanesini yapabiliyor	30	%88.2
	yapamıyor	2	%5.8
Beighton 2	1 tanesini yapabiliyor	0	0
	2 tanesini yapabiliyor	32	%94.1
	yapamıyor	5	%14.7
Beighton 3	1 tanesini yapabiliyor	0	0
	2 tanesini yapabiliyor	29	%85.2
	yapamıyor	4	%11.7
Beighton 4	1 tanesini yapabiliyor	1	%2.9
	2 tanesini yapabiliyor	29	%85.2
	yapamıyor	20	%58.8
Beighton 5	yapabiliyor	14	%41.1

Olguların hepsinde (%100) Beighton skoru ≥ 4 puan; 33'ünde (%97) ≥ 5 puan ve ve 32'unda (%94.1) ≥ 6 puan olarak hesaplanmıştır. Beighton skoru arttıkça olgulardaki eklem hiper mobilitesi artmaktadır.

16 olgunun (%47.1) eklemlerde tekrarlayan dislokasyon mevcuttur. Bu olguların hepsinin Beighton skorlarının 6 puan ve üzeri olduğu saptanmıştır.

Diğer bir anlatım ile Beighton skoru ≥ 6 olan 30 olgunun 16'sında (%53.3) eklemlerde tekrarlayan dislokasyon hikayesi mevcuttur. Pearson Chi-Square testine göre Beighton skoru ve eklemlerde tekrarlayan dislokasyon ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.045$)

Tablo 4.6. Beighton skoru ve eklemlerde tekrarlayan dislokasyonların ilişkisi

		Tekrarlayan dislokasyonlar		Toplam	
		yok	var		
Beighton	≤ 6	Sayı	4	0	4
		Yüzde	100.0%	0.0%	100.0%
	≥ 6	Sayı	14	16	30
		Yüzde	46.7%	53.3%	100.0%
Total		Sayı	18	16	34
		Yüzde	52.9%	47.1%	100.0%

Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır ($p=0.045$)

4.2.4. İskelet Bulguları

8 olguda (%23.5) pes planus deformitesi; 3 olguda (%8.8) pes equinovarus deformitesi ve 10 olguda (%29.5) progresif skolyoz saptanmıştır.

Tablo 4.7. Olguların iskelet bulguları sayı ve yüzdeleri

İskelet anomalileri	Sayı	Yüzde%
Pes planus yok	26	%76.5
Pes planus var	8	%23.5
Pes eqinovarus yok	31	%91.2
Pes eqinovarus var	3	%8.8
Skolyoz yok	24	%70.5
Skolyoz var	10	%29.5

4.2.5. Göz Bulguları

34 olgunun 7'sinde (%20.7) mavi sklera saptanmıştır. Olguların 5'inde (%14.5) ilave göz patolojisi vardı. Ciddi miyopi; olgu 7 ve 14'de sırasıyla -4.00 ve -5.00 diyoptri; keratokonus olgu 22 ve 23'de; ektropion Olgu 29'da mevcuttur.

4.2.6. Kalp Bulguları

Tüm olgular Pediatrik Kardiyoloji bölümü tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların tümüne Ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. 6 olguda (%17.6) anormal EKO bulgusu saptanmıştır. Olgu 1, 8 ve 22 de mitral kapak yetmezliği saptanmıştır.

4.2.7. Büyüme ve Gelişme Geriliği

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, baş çevresi ve bunların persantil değerleri; üst ve alt segment oranı ve kulaç mesafesi ölçülerek kaydedilmiştir.

Olguların tümünde boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi persantil normal aralıkta (3. persantille 97 persantil arasında) saptanırken, üst alt segment oranları ve kulaç mesafesi ölçülmüştür ve referans olarak Abalı ve ark.'nın [70] Türk çocuklarının kulaç uzunluğu

ve oturma yüksekliği değerlerleri alınmıştır. Brighton Kriterlerinde belirtildiği şekilde ince, uzun yapıda, kulaç/boy oranı >1.03, üst ve alt segment oranı <0.89 olan hastalar Marfanoid habitus olarak değerlendirilmiştir.

Beş olgunun (%14.7) özgeçmişi sorgulandığında nöromotor gelişim basamaklarında gerilik olduğu ifade edilmiştir (Olgu 7, 9, 26, 32, 34). Ayırıcı tanıda kas hastalıkları ve nöropatiler ekarte edilmiştir. Bunların çoğu zaman içerisinde normalleşmiştir. 5 olguda (%14.7) hafif derecede mental retardasyon ve buna bağlı olarak öğrenme güçlüğü mevcuttur (Olgu 3, 7, 22, 23, 34). Bunlardan ikisinin daha önce motor basamaklarında geriliği olduğu dikkat çekmektedir (Olgu 7 ve 34). Bu olguların tamamı özel eğitim almaktadırlar.

4.2.8. Kas Bulguları- Hipotonisite

Beş olguda (%14.7) kas güçsüzlüğu ve hipotonisite saptanmıştır. Bunların 4 tanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinden bölümümüze yönlendirilmiştir.

4.3. DİĞER BULGULAR

4.3.1. Konjenital Kalça Dizplazisi

Altı olguda (%17.6) konjenital kalça displazisi saptanmıştır. İki olgunun (Olgu 1 ve 12) bu nedenle düzeltici operasyon öyküsü mevcuttur.

4.3.2. Mental Retardasyon ve Öğrenme güçlüğü

Beş olguda (%14.7) hafif derecede mental retardasyonu düşündüren öğrenme güçlüğü mevcuttur (Olgu 3, 7, 22, 23, 34). Bu olguların tamamı özel eğitim almaktadırlar.

4.3.3. Dental Problemler

Üç olguda dental anomaliler saptanmıştır. Olgu 19 ve 25’de diş eti çekilmesi ve kanamaları mevcut yakınma iken olgu 7’de dişlerde şekil ve yapısal bozukluk mevcuttur

4.3.4. Gastrointestinal Yakınmalar

Üç olguda (%8.8) rekürren karın ağrısı; 2 olguda (%5.9) gastroözefageal reflü veya kronik gastrit; Üç olguda (%8.8) kronik konstipasyon mevcut olup olgular Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilmektedir.

Tablo 4.8. Olguların gastrointestinal sistem yakınmaları

		Sayı	Yüzde
Rekürren karın ağrısı	yok	31	91.2%
	var	3	8.8%
Kronik Gastrit/GÖRH	yok	32	94.1%
	var	2	5.9%
Kronik Konstipasyon	yok	31	91.2%
	var	3	8.8%

4.3.5. Dismenore/Polimenore/Menometroraji

Çalışma grubumuzda bulunan 17 kız hastanın 11 tanesi 10 yaş ve üzerinde olup ergenlik dönemindedir ve menarş başlamıştır.11 kız hastanın 6'sında (% 54.5) dismenore, polimenore ve menometroraji bulgularından en az biri mevcuttur.

4.3.6. Herni

Altı olguda (%17.6) herni (umbilikal, inguinal ve abdominal fitıktan en az biri) ve buna bağlı geçirilmiş operasyon hikayesi mevcuttur.

4.3.7. Geçirilmiş Operasyon

Dokuz olguda (%26.5) geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttur. Hastaların oper edilme nedenleri konjenital kalça displazisi, herniye bağlı (umblikal, inguinal ve abdominal fitikten en az biri) ve tekrarlayan eklem dislokasyonlarıdır.

4.3. BRİGHTON KRİTERLERİ

Benign Eklem Hiper mobilitate Sendromu için Revize Tanı Kriterleri/ Brighton Kriterleri

Eklem hiper mobilitatesinin değerlendirilmesinde kullanılan Brighton kriterleri aşağıda tabloda verilmiştir.

Tablo 4.9. Brighton tanı kriterleri

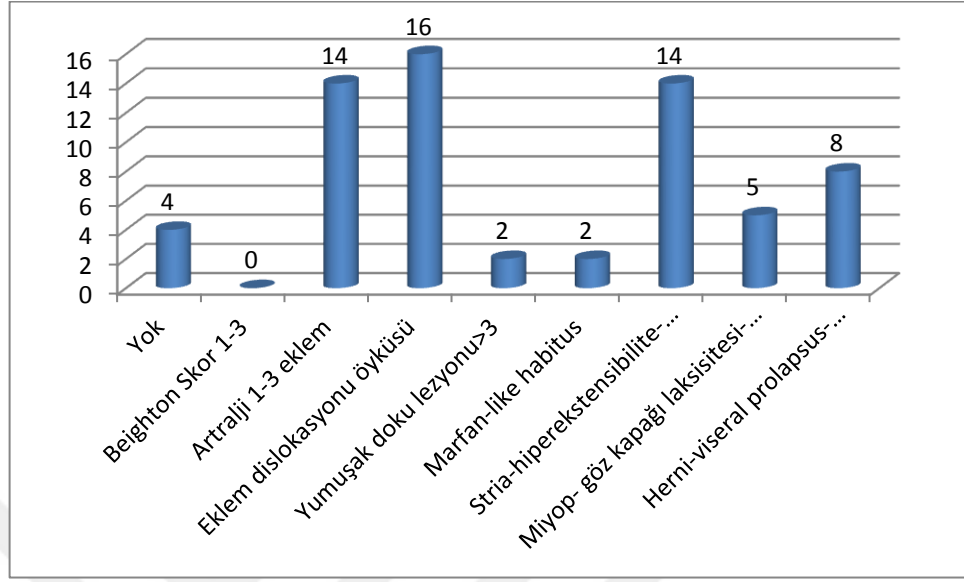
<p>Major Kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Brighton Skorunun 4/0 ve üzeri olması (şimdi ve geçmişte)• 4 ve daha çok eklemde 3 aydan daha fazla süredir görülen kronik artralji
<p>Minör Kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Brighton skorunun 1,2 ya da 3/9 olması (0,1,2,3 yaş 50+ ise)• Artralji (> 3 aydan fazla süredir) ve 1-3 eklemde görülmesi, sırt ağrısı (>3 aydan fazla süredir), spondiloz, spondilolistezis• Birden fazla eklemde görülen ya da aynı eklemin birden fazla sayıda dislokasyonu• Yumuşak dokuda görülen romatolojik hastalıklar (epikondilit, tenosinovit, bursit)• Marfanoid habitus (ince, uzun yapı, kulaç/boy oranı>1.03, üst ve alt segment oranı <0.89, araknodaktili (pozitif Steinberg/bilek işareti)

- Anormal deri: stria,hiperekstansibilite, ince deri, papirüs kağıdı görünümünde olan skarlaşma
- Göz bulgusu: göz kapağında düşüklük, miyop, ve antimongoloid eğiklik
- Variköz venler, herni ya da uterus/rektal prolapsusu

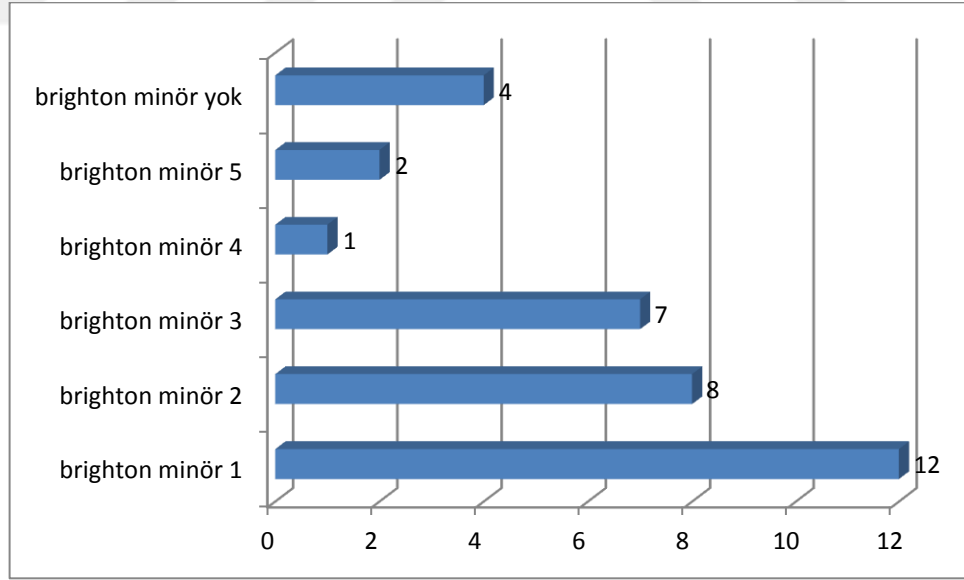
Buna göre 34 olgunun 33'ünde Beighton skoru 4 ve üzerindedir. 3 aydan daha uzun süren ve bununla birlikte günlük aktiviteyi engelleyen veya iş kaybına yol açan yaygın kas-eklem yakınmaları ya da gece uykudan uyandıran eklem-ekstremitte ağrısının varlığı sorgulandığında 3 olgu (%8.8) bu tarz eklem yakınmalarının olduğunu ifade etmişlerdir.

Minör kriterlerin varlığı açısından olgular değerlendirildiklerinde sırasıyla

- 1-3 eklemdede artralji tarifleyen 14 olgu,
- Eklemlerde tekrarlayan dislokasyon olan 16 olgu (Olgu 12 tekrarlayan omuz çıkığı nedeniyle opere edilmiştir),
- Yumuşak doku lezyonu olan 2 olgu,
- Marfan like habitus olan 2 olgu,
- Deri bulguları olan 14 olgu,
- Miyopi ve diğer göz ve göz kapağı bulguları olan 5 olgu,
- Herni, viseral prolapsus olan 8 olgu mevcuttur.



Şekil 4.11. Brighton minor kriterleri ve hastaların dağılımı



Şekil 4.12. Birden fazla Brighton minor kriterleri mevcut olan hastaların dağılımı

4.4. OLGU SUNUMLARI

4.4.1 Olgu 17-20 (Hipermobile Ailesi) : Aynı aileye ait iki kuzen çifti

Olgu 18 (MG): On yaş, erkek hasta. Öyküsünden G3P3Y3 26 yaş annenin ilk çocuğu olarak NSD ile term olarak doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Prenatal, natal ve postnatal özellik yoktu. Nöromotor gelişim basamakları normaldi (baş tutma 2 ay, oturma 6 ay, yürüme 12 ay, konuşma 15-16 ay, diş çıkarma 7-8 ay). Hastane yatışı şu ana kadar yoktu. İlk şikayetleri 5 yaşında başlamış. Eklem ağrısı, eklemlerde gevşeklik ve sık sık düşme ve ayak bileğinde burkulma ve kolay morarma nedeniyle Ortopedi bölümüne başvurmuş. Çıkık ve kırık hikayesi olmayan hasta takibe alınarak bağ dokusu hastalıkları açısından ileri değerlendirme amacıyla çocuk hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş.

Fizik muayenede vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi normaldi. VA:30 kg (25p), Boy: 140cm (75p), Baş çevresi:53cm (%2-50p). Kulaç:139 cm (Kulaç/boy:0.99, +1SD) ve alt segment: 74 cm. Üst segment/alt segment oranı: 0.89 (-2SD) olarak proporsiyone idi.

Beighton skoru 9/9 idi. Cilt yumuşak kadifemsiydi, ciltaltı venleri belirgindi. Geç yara iyileşmesi ve kolay morarma mevcuttu. Sistem muayeneleri doğaldı.

Göz ve göz gibi incelemesi, kardiyolojik değerlendirme ve EKO sonucu normaldi. Fizik tedavi bölümüne konsülte edilen hasta egzersiz programına alındı. Hasta polikliniğimizce hiper mobil tip EDS tanısı ile takibe alındı.

Olgu 17 (ÖFG): Yedi yaş, erkek hasta. Olgu 18'in küçük kardeşi. Öyküsünden NSD ile term olarak doğduğu, prenatal, natal ve postnatal özelliği olmadığı öğrenildi. Gelişim basamakları normal ve okul başarısının iyi olduğu öğrenildi. Abisinin yakınmalarına benzer yakınmalar son 2 yılda ortaya çıkmış. Çıkık ve kırık hikayesi yok. Fizik muayenede VA:19 kg (10p), Boy:115cm (25p), Baş çevresi: 51 cm (%2-50p). Kulaç mesafesi:116 cm, kulaç-boy farkı +1 cm (+1SD), kulaç/boy: 1.008, alt segment: 60 cm; üst segment/alt segment oranı: 0.91 (-1 SD) olarak proporsiyone idi.

Beighton skoru 9/9 idi. Mavi sklerası mevcuttu. Cilt yumuşak kadifemsiydi, ciltaltı venleri belirgindi. Geç yara iyileşmesi ve kolay morarma mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Göz incelemesi ve EKO normaldi.

Olgu 19 (MK): Onaltı yaş, kız hasta. İndeks olgumuz olan Olgu 18'in teyzesinin kızı (1. Dereceden kuzeni). Öyküsünden NSD ile term olarak doğduğu, prenatal, natal ve postnatal özelliği olmadığı öğrenildi. Küçük yaşlardan beri süregelen dönem dönem artan eklem ağrısı mevcutmuş. 11 yaşında skolyoz saptanmış; Ortopedi ve FTR tarafından takip edilmekte imiş.

Fizik muayenede VA:55 kg (25p), Boy:163 cm (50p), Baş çevresi: 55 cm (%2-50p). Beighton skoru 9/9 idi. Cilt yumuşak kadifemsiydi, ciltaltı venleri belirgindi. Hiperekstansibl deri mevcuttu. Geç yara iyileşmesi ve kolay morarma mevcuttu. Skolyoz mevcut. Sistem muayenelerinde özellik yoktu. Göz değerlendirmesi ve EKO normaldi. Dişeti kanaması ve çekilmesi şikayetleri mevcut. Menoraji son 2 yıldır tarifliyordu.

Olgu 20 (GK): Ondört yaş, kız hasta. İndeks olgumuz olan Olgu 18'in teyzesinin kızı ve Olgu 19'un küçük kızkardeşi. Öyküsünden NSD ile term olarak doğduğu, prenatal, natal ve postnatal özelliği olmadığı öğrenildi. Eklem ağrıları sırt ve boyunda son 2 yıldır tarifliyor. Fizik muayenede VA: 50 kg (25-50p) Boy:159 cm (25p) Baş çevresi: 52 cm (%2-50p). Sistem muayeneleri normaldi. Göz değerlendirmesi ve EKO normaldi. Beighton skoru 6/9 idi.

Bu çocukların anneleri ancak muayene edilebildi ve hipermobilitate saptanmadı. Anneler tarafından eşlerinde de eklem gevşeklikleri ve ağrıların olmadığı ifade edildi. Babalara ulaşılmadı. Diğer uzak aile fertlerinin de benzer bulgular göstermediği söylendi. Her iki kuzen çiftinin anne ve baba akrabalığı sorgulandı. Anneler kardeşi, her iki baba arasında bir akrabalık belirtilmemesine rağmen bu ailenin soyağacı ilginç bir şekilde beklenenin aksine, otozomal resesif kalıtım paternini andırıyordu.

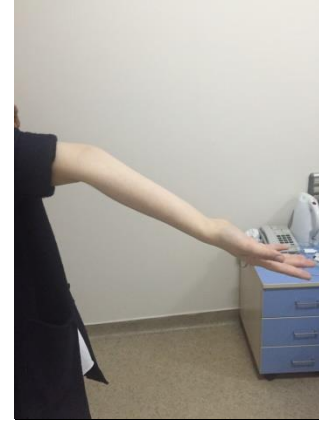
Olgular Fizik tedavi bölümünce egzersiz programına alındı. Olgular polikliniğimizce hiper mobil tip EDS tanısı ile takibe alındı.



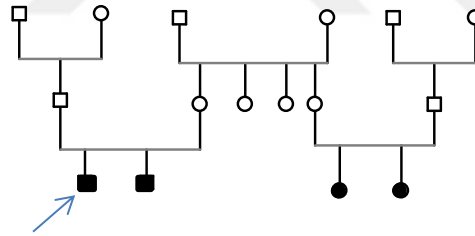
Resim 4.1. Olgu 17



Resim 4.2. Olgu 18



Resim 4.3. Olgu:19



Şekil 4.13. Olgu 17- 20'lerin ortak soyağacı

4.4.2. Olgu 22 (NY): Ondört yaş, kız hasta. Öyküsünden G3P3Y3 32 yaş annenin ilk çocuğu olarak NSD ile 2600 gram term olarak doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Prenatal, natal özellik yoktu. Büyüme gelişme basamakları normalmiş. 7 aylıkken umbilikal herni nedeniyle opere edilmiş. Ders başarısı orta-kötü imiş. Sık idrar yolu enfeksiyonu ve vesiköüretal reflü nedeniyle hastane yatışları mevcutmuş. Çocuk Nefroloji bölümünce takipli. Görmede azalma ve

bulanık görme nedeniyle 8 yaşında iken yapılan göz muayene sonucunda her 2 gözde korneal incelme ve keratokonus saptanmış. Eklemlerde el bilek ve dirseğinde tekrarlayan çıkık öyküsü olması ve kolay morarma öyküsü olan hasta kollajen doku hastalıkları nedeniyle tarafımıza danışıldı. Kardeşinde benzer hipermobilitenin olduğu anne tarafından söylendi; ancak kardeşi muayene edilemedi.

Fizik muayenede VA: 40.5 kg (3-10p), Boy:154 cm (10p) ve BÇ:52 cm (%2-50p). Kulaç uzunluğu :157 cm ve alt segment: 85 cm olarak ölçüldü. Kulaç/Boy oranı:1.01, kulaç boy farkı:+3 cm(+1 SD) üst segment/alt segment oranı: 0.81 (-2SDden küçük) anormal (ekstremiteler uzun). Hastanın boyunun kısa olmasına rağmen kulacın boydan fazla olması ve üst segment ve alt segment oranının 0.89 dan küçük olması ile marfanoid bir görünüme sahipti. Mavi sklerası mevcuttu. Gözlük kullanıyordu. Alt ekstremitelerde kaşıntıya bağlı skar izleri ve çarpma sonrası oluşan ekimotik alanlar mevcuttu. Beighton skoru 9/9. Kardiyak muayenesinde 1/6 sistolik üfürüm mevcuttu. Femoral nabızları bilateral palpabildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Kardiyolojik değerlendirme ve EKO incelemesi: Mitral yetmezlik (hafif) saptandı.

Göz muayenesinde ileri korneal incelme, keratokonus, sol kornea bombeliğinde artma saptandı

Hastada mevcut bulgular ile fragil kornea tutulumlu Ehlers-Danlos Sendromu düşünüldü.

Hastanın moleküler analiz sonucu Brittle Kornea sendromu ile uyumlu PDRM5 homozigot mutasyonu saptandı, ebeveynler heterozigot bulundu [67]. Aileye otozomal resesif kalıtım için genetik danışma verildi. Tekrarlama riskini %25 olduğu, bulunan mutasyonun kullanılarak sonraki gebeliklerde, istenirse prenatal tanı yapılabileceği anlatıldı. Hasta polikliniğimizde takip edilmektedir.



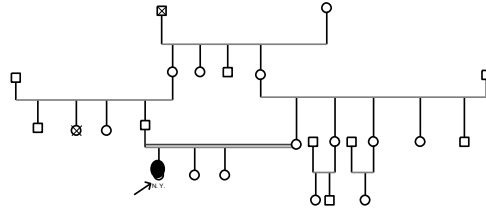
Resim:4.4. Kolda atrofik skar görünümü



Resim 4.5. Karın cildinde atrofik skar görünümü



Resim 4.6. Dirseğin hiperekstansiyonu



Şekil 4.14. Olgu 22 soyağacı

4.4.3 Olgu 23 (SE): Onüç yaş, kız hasta. Öyküsünden G5P5Ö1Y4 29 yaş annenin beşinci çocuğu olarak NSD ile 3000 gram term olarak doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Doğum sonrasında el ve ayaklarda eğrilik farkedilerek dış merkezde tetkik edilmiş. Artrogripozis ön tanısı ile izlenmiş, bir süre FTR desteği almış. Nöromotor gelişme basamakları yaşitlarına göre geriymiş. Baş tutma, oturma ve yürüme geç olmuş. 4 ve 7 yaşında 2 kez ayaklarında deformite (PEV?) nedeniyle opere edilmiş. Sol omzu kendiğinden çıkıp giriyormuş. 10 yaşında inguinal fitik ameliyatı olmuş.

Yaraları geç ve skar bırakarak iyileşiyormuş. Kolay morarması mevcut. Okuma ve yazması iyi değilmiş, Özel eğitim alıyor; ders başarısı iyi değilmiş.

Hasta 2015 Haziran ayında ailesinin hafif olarak olarak tariflediği bir çarpma sonrasında (karnını sehpaye çarpmış) parakolik hematoma nedeniyle Çocuk cerrahi servisinde yatırılmış. Dismorfik görünüm nedeniyle tarafımıza danışılmıştı. Daha önce dismorfik görünüm ve ayaklarda deformite nedeniyle dış merkezde 04.03.2002 tarihinde bakılan kromozom analizi sonucunda 46 XX, sec.cons.(5)(q31)[4]/46,XX[34] kromozom yapısı tespit edilmişti. Öğrenme güçlüğü nedeniyle çekilen Kraniyel MR sonucunda periventriküler lökomalazi saptanmış; raporunda perinatal veya intrauterin dönemde geçirilmiş hipoksik /iskemik hasara sekonder olabileceği belirtilmişti.

Fizik muayenede VA: 56kg (75-90p), Boy: 165 (75p) BÇ: 51.5 (%2-50p), kulaç boyu: 161cm , alt segment: 87 cm Kulaç/Boy oranı:0.97, kulaç boy farkı:-4 cm(-2 SD) üst segment/alt segment oranı: 0.89 (-2SD)

Beighton skoru 8/9. Cilt yumuşak, atrofik skarları, yer yer parşömen kağıdı görünümü ve travmaya maruz kalan bölgelerde ekimoz alanları mevcut. Skolyoz ve lorduzu mevcut.

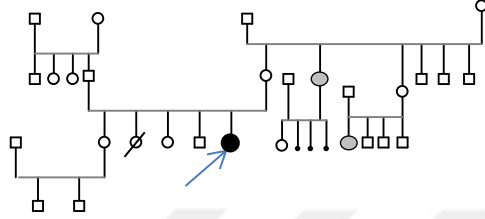
Göz muayenesinde ileri korneal incelme ve keratokonus saptandı. Kardiyolojik değerlendirme ve EKO incelemesi normaldi, trombosit fonksiyonları ve koagülasyon parametreleri normal olarak bulundu. Hastada mevcut bulgular ile Ehlers-Danlos Sendromu düşünüldü. Tiplendirme açısından çalışmaları devam etmektedir.



Resim 4.7. Olgu 23'e ait skolyoz görünümü



Resim 4.8. Olgu 23 alt ekstremite cilt görünümü



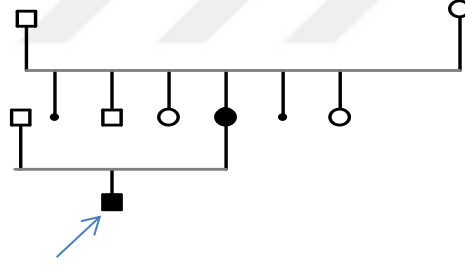
Şekil 4.15. Olgu 23'ün soyağacı

4.4.4 Olgu 24 ve 25 (ana-oğul)

Olgu 25 (GK): Kırküç yaş, kadın hasta. Olgu 24'ün annesi, çocuğu ile birlikte gelmişti ve klasik EDS tanısı 10 yıl önce konmuştu. Öyküsünden G1P1Y1 yaş annenin çocuğu olarak NSD ile 3000 gram term olarak doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Büyüme gelişme basamakları normalmiş. Memur olarak çalışmakta. Çocukluktan beri ciltte kolay morarma, ince cilt yapısı, geç yara iyileşmesi ve skar bırakarak iyileşme tarifliyor. Eklemleri küçük yaşlarda oldukça gevşekmiş, yaşı ilerledikçe esnekliğinin azaldığını tarifliyor. Diş eti çekilmesi ve kanaması mevcutmuş. Abortus hikayesi yok, polimenore şikayeti vardı. Fizik muayenede cildi ince, yumuşak ve kadifemsiydi, ciltaltı venleri belirgindi. Hiperekstansibl cilt yapısı mevcuttu. Beighton skoru 6/9 idi. Sistem muayenelerinde özellik yoktu. Göz değerlendirmesi ve EKO sonucu normaldi. Şimdiye kadar düzenli egzersiz almamıştı. FTR bölümü tarafından egzersiz programına alındı.

Olgu 24 (DK): Yedi yaş, erkek hasta. Olgu 25'in oğlu. Ekstremitelerde kolay morarma ve eklemlerde gevşeklik şüphesi ve annesinde Klasik tipte EDS tanısı olması nedeniyle polikliniğimize yönlendirilmişti.

Öyküsünden G1P1Y1 29 yaş anneden NSD ile 3000 gram term olarak doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Büyüme gelişme basamakları normalmiş. Ders başarısı iyiymiş. Fizik muayenede VA: 23.5 kg (25-50p), Boy:131 cm (75-90p) ve BÇ:52.5 cm (%2-50p). Beighton skoru 5/9 idi. Cilt yumuşak kadifemsiydi, ciltaltı venleri belirgindi. Hafif derecede skolyozu mevcuttu. Sistem muayenelerinde özellik yoktu. Göz değerlendirmesi ve EKO sonucu normaldi. Hasta skolyoz nedeniyle ortopedi polikliğine yönlendirilerek takibe alındı. FTR bölümü tarafından egzersiz programına alındı. Hasta ve oğlu bölümümüzce takibe alındı. Annesi Klasik EDS'nin hafif formu kabul edilirken oğlu için tam karar verilemedi. Kontrolleri planlandı.



Şekil 4.16. Olgu 24 ve 25'in soyağacı

4.4.5 Olgu 32 ve 33 (Hiper mobilite Ailesi)

Olgu 32 (SD): Yirmi sekiz yaş kız hasta. İlk geldiğinde 14 yaşında olan hastanın öyküsünden G3 P3 Y3 yaş anneden NSD ile term olarak doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu; ancak aynı köyden oldukları öğrenildi. Doğuştan beri eklemlerde gevşeklik olduğu ve 8-9 yaşlarında ağır poşet kaldırma sonrasında ilk kez omuz çıkığının başladığı belirtildi. Daha sonra yatakta dönerken bile omuzu çıkar olmuş. Okulda düşme nedeniyle 5 kez kalça subluksasyonu olmuş. Tekrarlayan çıkık öyküsü

olması nedeniyle hasta EDS ön tanısıyla tarafımıza danışılmıştı. Hastamızın fizik muayenesinde cilt ince, yumuşak ve kadifemsiydi, ciltaltı venleri belirgindi. Siville yerleri koyu renkli leke bırakarak iyileşmişti. Mavi sklerası mevcuttu. Maksilla hipoplazisi ve prognatizm mevcuttu. Hasta dilini burnunun ucuna değdirebiliyordu (Gorlin Bulgusu). Tüm eklemler gevşek-hipermobildi, bacağına boynuna dolayabiliyordu. Beighton skoru 9/9'du. Sol habitüel omuz çıkığı dışında özellikle yokuş çıkarken çabuk yorulma şikayeti mevcuttu. Bu nedenle okulda beden eğitimi dersinden muaf raporu alınmıştı. Kronik omuz eklem ağrıları ve çevresinde uyuşmalardan şikayet etmekteydi. Yumuşak ve elastik cilt yapısı ve son zamanlarda çıkan eritemli papül nedeniyle Dermatoloji bölümü tarafından değerlendirilen hastada bu yeni oluşan lezyonların siğil ile uyumlu olduğu düşünülerek takibe alındı. Göz değerlendirmesi ve EKO sonucu normaldi. Hastadan gönderilen fibroblast kültürü biyokimyasal analizinde kollajen I, III ve V yapıları normal olarak bulundu (Ghent Üniversitesi, Belçika). İdrarda bakılan LP/HP oranı normaldi (Zürich Üniversitesi, İsviçre).

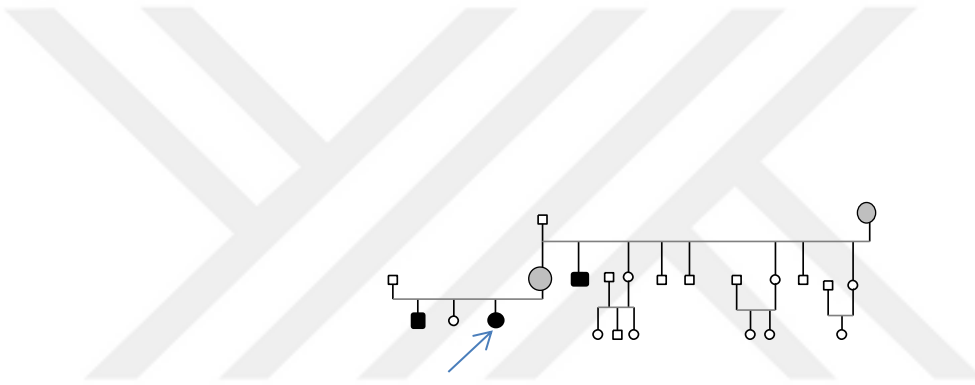
Olgu 33 (GD): Otuzüç yaş, erkek hasta. Olgu 32'nin büyük abisi, ilk değerlendirildiğinde 19 yaşında olan hastanın öyküsünden NSD ile term olarak doğduğu, prenatal, natal ve postnatal özelliği olmadığı öğrenildi. Gelişim basamakları normalmiş. Kızkardeşine benzer yakınmaları mevcuttu. Çocukluğunda, taş atma gibi sert hareketler sonrasında birkaç kez kolu ve omuz çıkığı öyküsü mevcuttu. Operasyon öyküsü yoktu. Yaşı ilerledikçe çıkıkları tekrarlamamış ancak son zamanda omuz ve sırt ağrısının arttığı ifade etmekteydi. Beighton skoru 9/9 idi. Boyunda diskal hernisi olduğu söylendi.

Her iki kardeş bölümümüzce takibe alındı, ağır yük taşımaktan kaçınmaları önerildi. Fizik tedaviye kas güçlendirici egzersiz programı için yollandı.

Hastalarda mevcut bulgular ve otozomal dominant kalıtımı andıran yüklü aile hikayesi nedeniyle Hiper mobil tip Ehlers-Danlos Sendromu düşünüldü. Sağlıklı abladan alınan aile öyküsünde birçok bireyde benzer eklem gevşekliği ve tekrarlayan çıkıklar olduğu söylendi; ancak ailenin diğer bireyleri farklı şehirlerde olmaları nedeniyle muayene edilemedi. Bir dayıda tekrarlayan kalça çıkıkları ve ritm bozukluğu olduğu belirtildi. Dayının çocuklarında eklem gevşekliğinin olmadığı söylendi. Annesinin

bulgularını net tarif edilememesine rağmen boyun ve bel fitiğının olduğu belirtildi. Hem anne hem de anneanneninin cildinin ince ve damarlarının gözükteğü, dillerini de burunlarının ucuna değıdirebildikleri söylendi.

Aile bireyleri arasındaki klinik prezentasyon farklılığı literatürde belirtilmiş, otozomal dominant kalıtmılı diğeri hiper mobil tip EDS ailelerinde de gözlenen bir bulgudur. Moleküler genetik çalışmalar bu durumu Syx ve ark.[71] gösterdikleri gibi kanıtlayabilir.



Şekil 4.17. Olgu 32 ve 33'ün soyağacı

Tablo 4.10. Olgularımızın Klinik Özellikleri

Olgu no	Hasta	Beighton skoru	Aile öyküsü	Hiper mobilite	EDS ile ilişkili bulgular
1(N.G.)	7 y, E	9	yok	var	MY, DKÇ, tekrarlayan dislokasyon, herni, mavi sklera, kolay morarma, kronik yorgunluk, artralji
2 (Y.M.B.)	3.5 y, E	9	var	var	Tekrarlayan çıkık, herni, mavi sklera, GÖRH
3 (B.O.)	9 y, K	8	var	var	DKÇ, kolay morarma, tekrarlayan çıkıklar, öğrenme güçlüğü
4 (E.B.)	18 y, K	9	var		Tekrarlayan çıkık, kolay morarma ve menoraji (hmg,PT-aPTT normal,kollajen-ADP normal), ortostatik hipotansiyon (eko ve tilt testi normal)
5 (M.E.C.)	8 y, E	8	var	var	GÖRH, kabızlık (süt alerjisi),(batın usg normal) kolay morarma , mavi sklera
6 (E.Ç.)	12 y, E	8	var	var	Tekrarlayan çıkıklar, artralji, rekürren karın ağrısı (batın usg normal)
7 (M.M.A.)	9 y, E	7	yok	var	Hafif MR, pes planus, pes eqinovarus, DKÇ, BGG, miyopi, hipoton, dental anomaliler
8 (N.Ü.)	19 y, K	9	var	var	Tekrarlayan çıkıklar, MY, skolyoz, pes planus, menoraji (boy kısalığı nedeniyle p.Endokrin GH tedavisi almış)
9 (G.G.)	2 y, E	8	var	var	BGG, hipoton, kronik kabızlık
10 (C.E.T.)	7 y, E	9	yok	var	Üfürüm, Eko normal, kolay morarma, herni, artralji
11 (M.F.Ö.)	12 y, E	6	var	var	Pes planus
12 (R.Ö.)	3.5 y, K	9	Var	var	Tekrarlayan dislokasyon, pes planus, DKÇ, hiper mobil, kolay morarma, mavi sklera, üfürüm
13 (A.K.)	9 y, E	9	var	var	Kronik yorgunluk, artralji
14 (M.K.)	19 y, K	8	yok	var	Miyopi, pes planus, tekrarlayan dislokasyon, kolay morarma,skolyoz, hiperelastik deri, mavi sklera, hiper mobilite, Non Hodgkin lenfoma
15 (A.B.)	6 y, E	9	yok	var	Diaztezis rekti, skolyoz
16 (E.G.)	3 y, E	9	var	var	Artralji, abide marfanoid habitus
17 (Ö.F.G.)	7 y, E	9	Var	var	Mavi sklera, artralji
18 (M.G.)	10 y, E	9	Var	var	Eklem ağrısı, tekrarlayan burkulma
19 (M.K.)	16 y, K	9	Var	var	Eklem ağrısı, skolyoz, menoraji, kolay morarma, diş etlerinde kanama
20 (G.K.)	14 y, K	6	Var	var	Eklem ağrısı
21 (A.A.A.)	2 y, E	8	Var	var	Göğüs deformitesi,
22 (N.Y.)	14 y, K	8	Yok	var	Brittle kornea sendromu, keratoconus, MY, kolay morarma, hafif MR
23 (S.E.)	13 y, K	8	Yok	var	Skolyoz, kolay morarma, hafif MR, keratokonus, travma sonrası kanama ve hematoma
24 (D.K.)	7 y, E	5	var	var	Annede klasik EDS, kolay morarma, skolyoz
25 (G.K.)	42 y, K	6	var	var	Klasik EDS, Deri ekstansibilitesi, atrofik skar, kolay morarma,
26 (O.T.A.)	2.5 y, K	6	var	var	DKÇ, tekrarlayan dislokasyonlar, kolay morarma, hipoton, büyüme gelişme geriliği
27 (Z.Ö.)	12 y, K	6	var	var	Elastik ve yumuşak deri
28 (Z.Ö.)	17 y, K	6	var	var	Elastik ve yumuşak deri
29 (S.E.B.)	2 y, E	4	yok	var	Göz kapağını dışa doğru hareket ettirme
30 (S.A.Y.)	21 y, K	6	var	var	Kas güçsüzlüğü, kardeşle SMA tanısı, kronik yorgunluk ve artralji, kolay morarma
31 (M.B.A.)	9 y, K	7	yok	var	Deride esneklik
32 (S.D.)	14 y, K	9	var	var	Deride esneklik, kolay morarma, tekrarlayan dislokasyonlar
33 (G.D.)	23 y, E	9	var	var	Deride esneklik, kolay morarma, tekrarlayan dislokasyonlar
34 (S.A.)	10 y, K	8	var	var	DKÇ, skolyoz, Hafif MR, Epilepsi

5. TARTIŞMA

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları için ilk kapsamlı çalışma 1972 yılında Victor McKusick [3] tarafından yapılmıştır. Bu sınıflama yapılırken belirti ve bulgular, kalıtım paterni, histolojik değişiklikler ve moleküler defektler için mümkün olan bilgiler baz alınarak yapılmıştır. Son 10 yılda giderek artan kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının (KDBH) geniş fenotip varyabilitesi bu hastalıkların sınıflandırmasında bir takım zorluklar yaratmıştır. Bugün bu bağ dokusu hastalık grubu temel olarak 2 alt grupta toplanır. Bunlar kollajenopati (kollajen ile ilgili hastalıklar) ve elastinopatilerdir (elastin ile ilgili hastalıklar). En sık görülen kollajenopatiler Ehlers-Danlos sendromunu (EDS), osteogenezis imperfekta, Alport sendromu ve kondrodizplazilerdir. Elastinopati grubu Marfan sendromu ve ilişkili durumlar, psödoksantoma elastikum (PXE), kutis laksa (CL) sendromudur.

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları genetik defekt nedeniyle ekstraselüler matriks (ECM) birleşim ve matriksinin bozulduğu geniş bir pleitropik hastalık grubunu içerir. Bireysel olarak oldukça nadir olmasına rağmen insan genetik hastalıkları içerisinde büyük bir oranı temsil ederler. Hastalığın da herediter olması özelliği gereği hastalar ve aileleri için nesiller boyu oldukça sıkıntılı bir yaşama neden olabilir. Esas olarak deri, göz, iskelet kas sistemi, kardiyovasküler ve pulmoner sistemleri etkilerler. Belirgin mortalite ve morbidite ile seyrederek. Bunların hücresel düzeyde çalışılması ile normal bağ dokusu biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve etiyolojiye yönelik tedavi rejimlerinin geliştirilmesine olanak verecektir. Şu anda mevcut bilgilerle sadece semptomatik tedavi yapılabilmektedir. Ayrıca bu EDS grubu hastalıkların incelenmesi; osteoartrit, osteoporoz, aort anevrizması, inme, amfizem ve erken yaşlanma gibi sık görülen hastalıklar için prototip çalışmayı temsil eder.

Son birkaç yılda kalıtsal bağ dokusu hastalığı (KDBH) alt grubunda yer alan EDS alanındaki bilinenler önemli derecede gelişme göstermiştir. Şu anda birçok değişik klinik özellik gösteren EDS alt tipi ve EDS ile örtüşen bir çok yeni sendrom tanımlanmıştır.

EDS'nin, eklem hiper mobilitesi, eklem ağrısı, kas-iskelet yakınmaları, halsizlik, yumuşak doku yaralanmaları, cilt anormallikleri, kalp-damar sorunları ve nörolojik

disfonksiyon gibi birçok ortak yönleri vardır; ancak sıralanan bu özelliklerin hiç birisi özgül değildir ve ilk bakışta diğer romatolojik hastalıklardaki yakınma ve bulgulardan farklılık göstermemektedir. Hastaneye getirilen çocuklar, olasılıkla toplumda kalıtsal bağ dokusu hastalıkları (KBDH) olan bütün çocukların klinik açıdan en ağır ucunu temsil etmektedir. KBDH'nin içerisinde bir hastalık grubu olan EDS'nin bir ya da birkaç özelliğini sadece kısmi olarak sergileyen çocuklar, muhtemelen normal bireyler olarak yaşamlarını sürdürmektedir. EDS hastalığının subtipine ve organların tutulum derecesine bağlı olarak çocukları değişik derecelerde olumsuz etkiler. Kalp, göz ve cilt tutulumu ağır olmadıkça veya şiddetli eklem ağrılarından yakınmadıkça, bu çocuklar büyük olasılıkla hastaneye getirilmemekte ya da geldiklerinde EDS tanısı gözden kaçabilmektedir.

Bizim çalışmamızda 2000-2015 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Polikliniği'nde hipermobilitate şikayet ve bulgusu nedeniyle, Ehlers-Danlos Sendromu öntanısıyla takip edilen 34 olgu bulunmaktadır.

Yaş, cinsiyet, pozitif aile öyküsü açısından bakıldığında bizim çalışmamızda olguların başvuru yaşları 2 yaş-31 yaş arasında değişmekteydi ve başvuru yaş ortalaması 8.7 yıldır. Olgularımızın 17'si erkek (%50), 17'si kız (%50), erkek/kız oranı 1:1 idi. 28 ailenin dahil edildiği çalışmamızda olguların %73.53'ünde soyağaçları değerlendirildiğinde ailede pozitif bulguların olduğu ya da etkilenmiş en az bir birey mevcuttu.

Ailelerimizin 25'inde (%73.5) ebeveynler arasında akrabalık belirtilmezken geriye kalan 9 ailede (%26.7) ebeveyn kan yakınlığı vardı. Bizim çalışmamızda bulduğumuz akrabalık oranımız, Türkiye Nüfus İstatistikleri'ne göre %21 civarında olan Türkiye toplum ortalamasına yakın bulunmuştur. Bu da bu hastalıkların, akraba evliliğinden etkilenmedikleri ve çoğunlukla sporadik veya otozomal dominant kalıtım paternine uyduklarını gösterir. Oysa ki kliniğimizde yapılmış resesif kalıtım paterni olan diğer çalışmalarda; Herediter primer mikrosefalilerde ebeveyn akrabalık oranı %71 (Salim M, 2013, uzmanlık tezi), Bardet Biedl sendromunda akraba evliliği oranı %76 (Alikılıç D, 2015, uzmanlık tezi) olarak oldukça yüksek bulunmuştur (yayınlanmamış bilgi).

Bununla ilgili olarak literatürde; Castori ve ark.[72] 23 ailenin 82 bireyi ile yaptıkları bir çalışmada bu olguları eklem hipermobilitesi (EHM), Benign Eklem Hipermobilite Sendromu (BEHMS) ve Hipermobil tip Ehlers-Danlos Sendromu (EDS-HT) açısından incelemişlerdir. Değerlendirmede Villefranche ve Brighton kriterleri tüm bireylerde kullanılmıştır. Aileler içerisinde ve aileler arasında klinik bulguların varyabilitesini, eşlik eden diğer bulguları değerlendirmişlerdir. Hipermobil birey sayısının kadın ve erkek oranının 2:1 olduğunu; erken ve orta yaşlarda kadın ve erkeklerin sayısının neredeyse eşit olduğunu; ancak yaş arttıkça hipermobil bireylerin belirgin bir şekilde kadınlar olarak fazla olduğunu saptamışlardır. Soyağaçları ile etkilenmiş bireyleri işaretleyerek kalıtım paterninin bir çok olguda otozomal dominant, bazı olgularda sporadik, bazı olgularda ise inkomplet penetrans gösterdiğini saptamışlardır.

Yıldırım ve ark.'nın [59] yaptığı bir çalışmada Türkiye'de, ortalama yaşları $10,57 \pm 2,4$ (sınır 6–16 yıl) olan ve kronik bir hastalığı bulunmayan toplam 857 (428 kız, 429 erkek) sağlıklı ilkökul çocuğunda Beighton tanı ölçütlerine göre EHM (Eklem Hipermobilitesi)'yi değerlendiren bir çalışmada; tüm çocuklardan elde edilen ortalama EHM skoru 2,5 puan olarak saptanmıştır. Çalışmada yer alan bütün çocukların % 13'ünde, kız çocukların % 19,9'unda, erkek çocukların % 7,7'sinde EHM saptanmıştır. Kız çocuklarında EHM sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve yaş ile hipermobilite skoru arasında ters bir ilişki bulunduğu saptanmıştır.

Bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi birçok literatürde kızların erkeklerden daha hipermobil olduğu birçok kez gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise cinsiyetler arasında EHM açısından bir fark bulunmamış olması, bu çocukların hepsinde önceden tanısı konmuş bir EDS tanısının mevcut olmasıyla açıklanabilir.

Olgularımızın eklem yakınmaları açısından sorgulandığında hastaların 15'inde (%44.1) eklem ağrısı (artralji) olduğu öğrenilmiştir. 1-3 eklemde ağrısının varlığı sorgulandığında 14 hasta (%41) eklem yakınmalarının poliartralji olduğunu ifade etmişlerdir. 3 aydan daha uzun süren ve bununla birlikte günlük aktiviteyi engelleyen veya iş kaybına yol açan yaygın kas-eklem yakınmaları ya da gece uykudan uyandıran

eklem-ekstremitte ağrısının varlığı sorgulandığında 3 hasta (%8.8) eklem yakınmalarının ciddi olduğunu ifade etmişlerdir.

Çocuklarda kronik ağrı sorgulama ve değerlendirme özellikle küçük çocuklar için oldukça subjektiftir. Büyük çocuklarda ağrı erken yorulma gibi şikayetleri kendileri ifade edebilmişlerdir; ancak küçük çocuklarda şikayetler annelerinin verdiklerini ifadelere göre toplanarak kaydedilmiştir. Eklemlerin lokalizasyonu, ağrının süresi ve ağrının şiddeti sorgulanmış ancak yine ebeveynlerden alınan bilgiler ile yanıtlar kısıtlı kalmıştır. Literatürde hiper mobil tip EDS ve kronik ağrı değerlendirmesi ile ilgili çocukları içeren bir çalışmaya referans taramasında rastlanmamıştır. Rombaut ve ark.'nın [21] erişkin hastalarda yaptığı bir çalışmada hiper mobil tip EDS ve kronik ağrının bu hastalıkla ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada 23 hiper mobil tip EDS tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında vücudun farklı bölgeleri basınç ağrı eşiği ile (pain pressure threshold-PPT) karşılaştırıldığında PTT EDS grubunda 2.9 (1.62)kg/cm² ve kontrol grubunda 5.2 (1.88) kg/cm² sonuçları ile EDS grubunda bu ağrı eşiğinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu, ağrıya dayanıksız oldukları saptanmıştır.

Hipermobilitede en çok etkilenen eklemlerden biri de temporomandibular eklemdir (TME). Yaygın eklem hiper mobilitesi ile TME problem arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Hiper mobil kişilerde TME ile ilgili ağrı, eklem sesi ve subluksasyon gibi semptom ve bulgular daha sık görülmektedir.

Wiesmann ve ark.'nın [37] bir çalışmasında bu hastalarda özellikle pre ve intraoperatif dönemde anlantoaksiyel instabilite nedeniyle maske ventilasyonu ve entübasyon sırasında temporomandibular eklem dislokasyonlarının görülebileceğinden bahsedilmiştir.

Fiziksel aktivite: Çalışmamıza katılan 34 olgunun 18'inde kronik yorgunluk sendromu tariflenmiştir. Artralji ve kronik yorgunluk sendromu ilişkisine bakıldığında artraljisi olan 15 olgunun 13'ünde (%86.7) kronik yorgunluk sendromu tariflenmiştir. Pearson-Chi-Square testine göre artralji ve kronik yorgunluk sendromu arasında ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0.02).

Rombaut ve ark.'nın [19] bir çalışmasında hiper mobil tip EDS hastalarına yapılan günlük aktivite değerlendirme formlarında bu hastaların sık tekrarlayan eklem dislokasyonları ve kronik ağrıları nedeniyle zaman içerisinde oluşan fiziksel olarak incinme, yaralanma, sakatlanma korkusu ve endişeleri nedeniyle özellikle spor aktivitelerinden uzak durdukları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada sağlıklı ilişkili hayat kaliteleri sorgulandığında hastaların büyük çoğunluğunun bu durumun fiziksel ve psikososyal açıdan onları birçok noktada kısıtladığı yanıtını vermişlerdir.

De Wandele ve ark.'nın [20] yaptığı bir çalışmada 78 hiper mobil tip EDS tanısı almış hastanın şikayetler ve bulguları klinik heterojenite açısından değerlendirilmiştir. Kas iskelet sistemi dışında kalan şikayet ve bulgular hastalar arasında oldukça farklı derecelerde olduğunu saptanmışlardır. Özellikle egzersiz intoleransı, kronik yorgunluk sendromu ve bunun neden olduğu psikososyal problemler, kronik ağrı nedeniyle analjezik kullanımı, kardiyorespiratuvar sorunlar, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon ve gastrik problemler ve bunların seyirleri hastalarda oldukça değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.

Nielsen ve ark.'nın [73] yaptıkları 7 Klasik EDS hastası, BEHMS ve sağlıklı kontrollerin de bulunduğu bir çalışmasında hastaların tendon yapılarını histolojik, biyokimyasal ve biyomekanik özelliklerini karşılaştırmışlardır. Eklem hiper mobilitesine ilave olarak Klasik EDS'li hastalarda BEHMS ve sağlıklı kontrollere göre patellar tendon yapısının daha dayanıksız ve gevşek olduğunu bildirmişlerdir.

Cilt bulguları: Olguların 22'sinde (%64.7) kolay morarma; 22 olguda (%64.7) hiper elastik deri; 16 olguda (%47.1) geç yara iyileşmesi ve 2 olguda (%5.9) atrofik skar saptanmıştır. Hiper elastik deri bulguları olan hastaların yaş ortalaması 12.2 (SD \pm 9.5); olmayan hastaların ise 10.1 (SD \pm 5.6) 'dır. Yaş arttıkça deri elastisitesinin arttığı bilinmektedir.

Pediyatrik yaş grubunda görülen açıklanamayan morarmalar, frajil deri, geç yara iyileşmesi gibi cilt bulguları, tekrarlayan dislokasyonlar ile birlikte öntanıda bazen çocuk istismarını akla getirebilir ve yanlış tanıya neden olabilir. Castori'nin [74] bir makalesinde belirttiği gibi bu çocuklarda yanlış ve gereksiz tanıyı engellemek için

dikkatli bir anamnez, aile öyküsü alınmalı, ayrıntılı fizik muayene ve hastalar yakın takip edilmelidir.

Beighton skoru: Villefranche kriterleri daha çok pediatristler ve klinik genetikçiler tarafından daha sık bilinip kullanılmakta iken Brighton kriterleri daha sık romatologlar tarafından erişkin hastalarda kronik ağrı ve eşlik eden diğer bulguları değerlendirmek için kullanılmaktadır. Tanı için kullanılan "Beighton skorlama sistemi" hep ya da hiç sistemidir. Bu skorlama sistemi mobilite derecesini, lokalize hipermobilitiyi veya yaşlanmaya bağlı mobilite değişikliklerini hesaba katmaz. Ancak "Beighton skorlama sistemi"nin kolay uygulanabilmesi, jeneralize eklem mobilitesinin değerlendirilmesinde hemen hemen tüm çalışmalarda tercih edilen bir metod olmasına sebep olmuştur. Bu nedenle biz de çalışmamızda hipermobilitenin değerlendirmesinde Beighton skorlama sisteminin sonuçlarını esas aldık.

Bütün olgular incelendiğinde 13 olgunun (%38.2) Beighton skorunun 9 üzerinden 9 puan olduğu (9/9); 10 olgunun (%29.4) Beighton skorunun 8 puan (8/9); 2 olgunun (%5.8) 7 puan (7/9); 7 olgunun (%20.5) 6 puan (6/9); 1 olgunun Beighton skoru 5 puan (5/9) ve 1 olgunun ise Beighton skoru 4 puan (4/9) olarak bulunmuştur. Olguların ortalama Beighton skorları 7.7 bulunmuştur (SD:1.4). Yaşa göre Beighton skorlarına bakıldığında hasta grubumuzda yaş ve Beighton skoru arasında korelasyon bulunamamıştır. Cinsiyete göre Beighton skorları incelendiğinde; kızların ortalama Beighton skorları 7.5; erkeklerin ortalama Beighton skorları 7.8 bulunmuştur. Kız ve erkeklerin Beighton skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Engelsman ve ark.'nın [41] 551 sağlıklı çocuk ile yaptıkları Beighton skorlama sonucunda Beighton skoru 0-4 arası normal; 5-6 artmış mobilite ve 7-9 puan ise hiper mobil olarak belirlenmiştir. Buna göre bakıldığında Beighton skoru 5 ve üzerinde olan çocuklar %35.6 oranında; Beighton skoru 7 ve üzerinde olanlar ise %9 oranında saptanmıştır. Cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada pes planuslu çocuklar %30 oranında bulunmuş ve hiper mobilite ve artmış pes planus oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada vücudun sağ ve sol tarafı arasında hiper mobilite farkı olup olmadığı karşılaştırılmış, bunun için de Beighton skorunun her 2 taraf için de yapılan hareket manevralarından 2 puan ve üzeri fark

anlamli olarak kabul edilmiştir. Sonuçta çocukların %4.9' unda asimetrik hipermobilitte olduğu bulunmuştur.

İskelet bulguları: 8 olguda (%23.5) pes planus deformitesi; 3 olguda (%8.8) pes equinovarus deformitesi ve 10 olguda (%29.5) progresif skolyoz saptanmıştır.

Malfait ve ark. [75]. yaptığı bir çalışmada konjenital kas hipotonisi, gelişimsel gerilik, hafif yaşlı bir yüz görünümü, hiperekstansibl ve ince yapıda cilt, geç yara iyileşmesi, osteopeni, gözde miyopi ve kifoskolyoz gibi benzer klinik bulgularla presente olan 3 farklı ailenin toplamda 5 bireyinde B3GALT6 mutasyonu saptamışlardır. Proteoglikanlar ECM ve konnektif dokunun çok önemli yapısal elemanlarıdır. B3GALT6 geni galaktoziltransferaz II (B3GalT6)'yi kodlar. Bu enzim glikozaminoglikan (GAG) yapımında görev alır. Bu gendeki mutasyonun bu enzimin ciddi eksikliğine yol açarak defektif ve immatür proteoglikan yapımı sonucu bozulmuş kollajen organizasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu mutasyonu EDS ile örtüşen farklı bir EDS varyant olan EDS-progeroid tip ve EDS Spondiloepimetafizyel displazi, eklem laksitesisi tip 1 ile birlikte (OMIM 615349-OMIM 271640) olarak ilk kez tanımlamışlardır.

Malfait ve ark [26], doğumda clubfoot deformitesi, çocuklukta herni nedeniyle opere, progresif kifoskolyoz, ince cilt yapısı ve atrofik sigara kağıdı cilt görünümü, gelişimsel ve nöromotor gerilik, gözde mavi sklera ve miyopi gibi benzer klinik bulgularla presente olan bir Türk ve bir Hintli aileyi incelemişlerdir. EDS düşünölen bu 2 farklı ailede Dermatan 4 sülfotransferaz 1 enzimini'i (D4ST1)(bu enzim Dermatan Sülfat (DS) ve glikozaminoglikan sentezinde görev almaktadır) kodlayan CHST14 geninde aynı frameshift mutasyon saptanmıştır. Burada bahsedilen hastaların progresif kifoskolyoz, ince cilt yapısı ve atrofik sigara kağıdı cilt görünümü, gelişimsel ve nöromotor gerilik klinik özellikleri bizim olgularımız içinde Olgu 23 ile benzerlik göstermektedir.

Osteoporoz ve EDS ilişkisi olarak; Dolan ve ark.'nın [76] bir vaka kontrollü çalışmalarında 23 EDS (10 klasik tipte EDS ve 13 hiper mobil tipte EDS)'li hastada daha önce tanımlanmamış bir anormal kemik yapı, düşük kemik kütlesi olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun kalıtsal bir yapılanma defekti ve bununla birlikte azalmış

hareket ve hiper mobil eklemler ile multifaktöryel bir olay olduğunu vurgulamışlardır. Carbone ve ark. [77] ise çalışmanın devamında bu 23 EDS'li olguda femur boyundaki kemik mineral dansitesinin diğer kontrol grubuna göre belirgin derecede azalmış olduğunu vurgulamışlardır.

Yapılmış diğer çalışmalarda EDS olgularında osteoporoz prevalansının arttığı gösterilmiştir. Mazziotti ve ark.'nın [78] 52 EDS'li hasta (10 erkek, 42 kadın) ve 192 sağlıklı kontrolden oluşan grup kemik mineral dansiteleri, sırt ağrısı ve vertebral fraktür açısından değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda sırt ağrısı oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kemik mineral dansiteleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen vertebra fraktürleri EDS'li grupta anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda kemik fragilitésinin değerlendirilmesinin sadece kemik kütlesi ve kemik mineral dansitesi ile değerlendirmenin yeterli olmadığını; bu hastalardaki bozulmuş kollajen sentezinin kemik sağlığı üzerindeki etkisinin etiopatogeneizde daha önemli olduğunu savunmuşlardır.

Göz bulguları: 34 olgunun 7'sinde (%20.7) mavi sklera saptanmıştır. Olguların 5'inde (%14.5) ilave göz patolojisi vardı. Ciddi miyopi; olgu 7 ve 14'de sırasıyla -4.00 ve -5.00 diyoptri; keratokonus olgu 22 ve 23'de; ektropion Olgu 29'da mevcuttur. Pemberton ve ark. [79] tarafından yapılan 100 serilik bir EDS hasta grubu olan çalışmada hastaların 27'sinde epikantik katlantı (yaşla birlikte azalan, kaybolan ya da telekantusa değişim gösteren), 7'sinde mavi sklera, 7'sinde strabismus (gözün eksternal kasları ve tendon laksitesine bağlı olarak), 8'inde miyopi mevcut olduğu saptanmıştır.

EKO: Tüm EDS hastalarında tanı anında bazal bir Ekokardiyogram yapılmalı, aort çap ve boyutu kaydedilmelidir. Hastanın mevcut klinik bulguları, EKO bulguları göre izlem planı oluşturulmalıdır. Dolan ve ark. [28] klasik EDS'lu 12 hastada ve hiper mobil tip EDS'li 18 hastada ortalama aortik çapları normal aralığın üzerinde saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda tüm olgularımız Pediatrik Kardiyoloji bölümü tarafından Ekokardiyografiyle değerlendirilmiştir. Altı olguda (%17.6) anormal EKO bulgusu saptanmıştır. Olgu 1, 8 ve 22 de mitral kapak yetmezliği saptanmıştır. Hastalar takibe alınarak belli periyodlarla izlem planlanmıştır.

Büyüme ve nöromotor gelişim geriliği: Olguların tümünde boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi persantil normal aralıkta (3-97 persantil arasında) saptanırken, üst alt segment oranları ve kulaç mesafesi ölçülmüştür ve referans olarak Abalı ve ark.'nın [70] Türk çocuklarının kulaç uzunluğu ve oturma yüksekliği değerleri alınmıştır. Brighton Kriterlerinde belirtildiği şekilde ince, uzun yapıda, kulaç/boy oranı>1.03, üst ve alt segment oranı <0.89 olan hastalar Marfanoid habitus olarak değerlendirilmiştir.

Beş olguda (%14.7) kas güçsüzlüğü ve hipotonisite saptanmıştır. Ayırıcı tanıda kas hastalıkları ve nöropatiler ekarte edilmiştir. Beş olgunun (% 14.7) özgeçmiş sorgulandığında motor gelişim basamaklarında gerilik olduğu ifade edilmiştir (Olgu 7, 9, 26, 32, 34). Bunların çoğu zaman içerisinde normalleşmiştir. Beş olguda (% 14.7) hafif derecede mental retardasyon ve buna bağlı olarak öğrenme güçlüğü mevcuttur (Olgu 3, 7, 22, 23, 34). Bunlardan ikisinin daha önce motor basamaklarında geriliği olduğu dikkat çekmektedir (Olgu 7 ve 34). Bu olguların tamamı özel eğitim almaktadırlar.

EDS'de mental etkilenme beklenen bir bulgu değildir. Rochbach ve ark. [80] kifoskolyotik tip EDS tanısı almış 15 olguluk bir seride 12 indeks olgunun 5'inde mental gerilik saptanmıştır. Kraniyel görüntüleme ve nörolojik muayene ile altta yatan mekanizma ve nedene yönelik bulgu saptanamamıştır. Nörovasküler olayların EDS'nin bu tipinde beklenenden daha fazla olduğu, özellikle intrauterin dönemde meydana gelen nörovasküler olayların bunda etkili olduğu öne sürülmüştür.

EDS'de kas güçsüzlüğü ile ilgili ilk fizyolojik çalışma Bilkey ve arkadaşları tarafından 1981 yılında yapılmıştır. Kas güçsüzlüğün primer nedeni olarak ise minör subluksasyonlar ve azalmış eklem prosepsiyonu gösterilmiştir. Voermans ve ark.[81] yaptıkları 40 hastalık prospektif bir çalışmada genetik ve biyokimyasal olarak tanı almış EDS hastalarında hafif ve orta derecede nöromusküler yakınmaların olduğunu saptamışlardır. Sinir iletim çalışmaları bu hastaların çok az bir kısmında sensöral aksonal nöropati ile ilişkili olduğu bulunmuş, iğne elektromiyografide ise hafif miyopatik özellikler gösterilmiştir. Kas biyopsisi hastaların sadece %25'inde hafif miyopatik değişiklikler (internal nukleus boyutunda artış ve kas fibrilleri boyutunda değişiklikler) göstermektedir. Kreatin kinaz (CK), hastaların %10'unda hafif olarak artmış saptanmıştır. Sonuç olarak da nöromusküler tutulumun EDS hastalarında hafif

derecede yer aldığı, birlikte eşlik eden ağır bulgular ya da başka bir durum yok ise kas biyopsisinin tanı için gerekli olmadığı belirtilmiştir. Donkervoort ve ark.[36] eşlik eden eklem hiper mobilitesi olan çocuklarda ve miyopatisi olan hastalarda cilt bulgusu ve ekimoz varlığında Beighton skorlaması yerine Bulbena skorlamasının yapılabileceğini önermişlerdir.

Ortostatik intolerans, otonomik semptomlar: De Wandele ve ark. [22] tarafından 80 EDS'li hasta ile yapılan bir çalışmada; baş dönmesi, baş ağrısı, gözlerde kararma ve görme bulanıklığı, palpasyon, bulantı ve kusma gibi otonomik semptomların Hiper mobil tip EDS hastalarında klasik EDS, vasküler EDS, fibromiyalji ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha sık olduğu saptanmıştır. Bizim olgularımız arasında da Olgu 4, uzun süredir devam eden ortostatik bulgular tariflemektedir. Bu nedenle yapılan göz muayenesi, nörolojik değerlendirme, kardiyolojik değerlendirme, EKO ve tilt testi normal saptanmıştır.

Gastrointestinal yakınmalar ve diğer sistem bulguları: 3 olguda (%8.8) rekürren karın ağrısı; 2 olguda (%5.9) gastroözefageal reflü; 3 olguda (%8.8) kronik konstipasyon mevcut olup olgular Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilmektedir.

Freeman ve ark.'nın [50] 20 yılı kapsayan bir EDS klinik araştırmasında 44 gastrointestinal komplikasyonun 41'inde kolon perforasyonu, 33 sigmoid kolon, 4 inen kolon, 32'si çıkan kolon ve 1 tanesinde transvers kolonda ve 1 tanesinde rektumda perforasyon bildirilmiştir. Ortalama yaş bu hastalarda 31.5 ± 16.9 dur (yaş aralığı 7-66).

Demiroğulları ve ark. [31] tarafından kronik kabızlık sonrasında sigmoid kolon perforasyonu ve peritonit ile prezente olan ve post operatif dönemde ikinci kez perforasyonu sonrasında bağ dokusu hastalığı düşünülerek yapılan gen analizinde COL3A1 mutasyonu saptanarak vasküler EDS tanısı alan 15 yaşında bir olgu bildirilmiştir.

Cuckow ve ark. [34, 35] 24 mesane divertiküllü, %80'i 16 yaş öncesinde tanı almış olan, yaşları 1.5- 49 yaş arasında erkek hasta grubu olan bir çalışma bildirmişlerdir.

İnme ve serebrovasküler hastalık: Tip III kollajen yapımındaki bozukluğun intrakraniyel anevrizmaya neden olduğu bilinmektedir. Vasküler EDS'li hastalarda sık olarak bildirilmekle birlikte, Klasik EDS ve kifoskolyotik tip EDS'de bildirilen olgular

mevcuttur. Halbach ve ark. [82] tedavi grubundaki 212 karotid-kavernöz fistüllü hastanın 4'ü vasküler EDS'dir ve spontan başlangıçlıdır. 121 vasküler EDS'li ailenin biyokimyasal ve moleküler çalışmalarla kanıtlanmış toplam 201 bireyin 19'unda görülen serebrovasküler komplikasyonlar ortalama 28.3 yaşta (17-48) gerçekleşmiştir ve bu bireylerin 4'ü kaybedilmiştir.

Tedavi ve izlem: Multisistemik tutulumun olduğu bu hastalıkta hastaya sistematik yaklaşım ve EDS farklı alt tiplerinin klinik özelliklerinin iyi bilinmesi hastaların takip ve tedavi sürecinde çok önemlidir.

Prolil ve lizil hidroksilazın kofaktörü olan askorbik asit bazı hastalara verilmiştir. Bazı yayınlarda yararlı etkilerinin bazal klinik tabloyu değiştirmediyi bildirmesine rağmen, özellikler ekimoza yatkınlığı olan hastalarda kullanılmaktadır. Aynı şey çinko tedavisi için de geçerlidir. Hafif antiromatolojik ilaçlar eklem ağrısı olan hastalara verilebilir [15].

Vasküler EDS bu hastalık grubu içerisinde en riskli ve mortalitesi en yüksek alt grup olması nedeniyle tedavi takip planda bazı özel durumlar vardır.

Malfait ve ark. [15] EDS hastalarında kanama bozuklukları ile yaptıkları bir araştırmada bu hastaların akut kanama durumlarında (özellikle vasküler EDS) agresif hemostatik tedavi uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Desmopressin kanama zamanını düzeltici etkisi ile transfüzyon gereksinimini azaltır. Plasmadaki Faktör VIII ve von-Willebrand Faktör (vWF) düzeylerini artırır. Özellikle vasküler EDS'de preoperatif kullanılması gerektiği önerilmektedir.

Ong ve ark. [83] yaptığı bir 53 hastalık bir çalışmada vasküler EDS tanısı almış hastalarda celiprolol (kardiyoselektif bir β_1 antagonist ve β_2 agonist) kullanımının arteriyel diseksiyon, rüptür ve buna bağlı komplikasyon gelişmesini belirhin derecede azalttığını gösterilmiştir.

Faber ve ark. [84] bir olgu sunumunda vasküler tip EDS tanılı 46 yaşında bir kadın hastaya spontan vasküler rüptür sonrasında intraoperatif rekombinan faktör VIIa (r-FVIIa) uygulanmış, kanama kontrolü sağlamada post operatif izleminde başarılı sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir.

Hipotonik ve motor gelişim geriliği olan çocuklarda fizyoterapi programı çok önemlidir. Daha hafif vakalarda ağırlık binmeyen kas egzersizleri (yüzme gibi), hipotoniyi düzeltmede, kas duruşunu ve kas koordinasyonunu geliştirmede, gevşek eklemleri stabilize etmede oldukça önemlidir. Eklemleri gererek onların üzerine yük bindiren egzersizlerden kaçınmak gerekir. Hastaların spor antrenörlerine EDS yönünden bilgi verilmelidir. Şiddetli çarpma ve eklemlerin hiperekstansiyonuna yol açacak hareketlerden sakınılmalıdır. Ekstremiteler için destek kullanımı, eklem instabilitesi ya da hipotoni çok belirginse ve yürümeyi engelliyor ise kullanılabilir. Ağrı kontrolü, osteopati, kineziterapi ve relaksasyon da ağrı yönetiminde önemli ve faydalıdır. Davranışsal ve psikolojik tedavi gerekli olabilir. Hastalar hastalıkları ile güncel bilgi ve gelişmeleri alabilmek, bu handikaplar ile başa çıkabilmek için yeni yöntemler ve kendileri gibi olan diğer bireylerle iletişim ve sosyalleşebilmeleri için organizasyonlara dahil edilmelidirler.

Hasta grubumuzdaki 34 çocuğun çok farklı polikliniklerden geldikleri, benzer fenotipler sergiledikleri ancak sistem ve organ tutulumları değişken varyasyonlar gösterdikleri görülmektedir. Çocuklar, klinik bulgularına göre bir ön tanı aldıklarında takipleri buna göre planlanabilir. Hastaların kardiyolojik takibi önemlidir ve hastalar bu açıdan belli aralıklarla (6 ay-1 yıl arayla) izlenmesi gerekir. İlave bulgusu ve semptomu olmayan özellikle BEHMS veya HT-EDS tanısı alan çocuklarda ise izlem süreci, sadece durumun selim doğasının anlatılması, gerekiyorsa analjezik kullanımı ile ilgili öneriler ve gelişen fenotip açısından geniş aralıklarla takibe çağdırmaktan ibaret olabilir.

Çocuklar söz konusu olduğunda, klinik kriterlerin tamamlanması ve çocuğun özgül bir EDS tanısı alabilmesi erişkin yaşa kadar gerçekleşmeyebileceğinden izlemin kesintisiz olarak sürdürülmesi önemlidir..

Kalıtım ve genler: Günümüzde bu hastalık grubunun multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Bazı alt grupların birbirleri ile aynı klinik özellikleri göstermesi bu nadir görülen durumların tanısının belirlenmesini oldukça güçleştirmektedir. Klinik ön tanı olarak EDS düşünüldüğünde; tanı günümüzde artık tiplendirme için moleküler genetik testler ile konfirme edilebilmektedir. Özellikle bizim çalışmamızda en sık görülen form olan Hiper mobil tip EDS için genomik DNA (Tenascin-X için) ve cilt

biyopisisi (bağ dokusu bileşenlerinin hepsi için) örneklerini inceleme planının hastaya hiçbir katkısı olmayabilir ya da klinik muayenede EDS alt tipi belirlenemeyen hastaların moleküler sonuca göre bir alt tipte sınıflandırılmasını sağlayabilir.

Narcisi ve arkadaşları [1, 58], hiper mobil EDS fenotipi ile ilişkilendirilen, COL3A1 geninde nokta mutasyonu (Gly637Ser) saptanan bir aile bildirmişlerdir. İlk başlarda vasküler EDS ile benzerlik olmamasına rağmen, bu ailenin bazı bireylerinde ileriki zamanlarda vasküler EDS'nin belirgin bulguları görülmüştür. Bunun da nedeni hastalığın major komplikasyonlarının görüldüğü yaşın öncesinde tanı almaları ve hastalığın aile içerisinde klinik varyabilitesi olduğu düşünülmektedir.

Giunta ve ark.[85] bir çalışmada hiper mobilite ve cilt bulgularıyla prezente olan 4 yaşında bir olgunun COL5A1 geninde homozigot Gly530Ser substitisyonu tanımlanmış ve ebeveynler ise heterozigot saptanmıştır. Klasik EDS'de genelde otozomal dominant kalıtım görülürken bu ailedeki durumun otozomal resesif kalıtılan hafif formu ile ilişkilendirmişlerdir

Syx ve ark.[71] yeni bildirdiği 3 jenerasyon etkilenmiş EDS-HT'li bireylerden oluşan bir Belçikalı aileden yeni nesil tüm eksom dizileme (WES) çalışması sonrası kromozom 8p22-8p21.1 üzerinde LZTS1 gen mutasyonu saptanmış ve bu fenotip ile ilişkili olabileceği savunulmuştur. Bu alanda çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda, tekrarlayan eklem çıkıklıkları nedeniyle hiper mobilite sendromu kabul edilen kardeş olan Olgu 32 ve 33'e ait soyağaçları incelendiğinde ilave olası etkilenmiş bireyler gözlenmekteydi. Aile bireyleri arasındaki klinik prezentasyon farklılığı literatürde belirtilmiş, otozomal dominant kalıtmalı diğer hiper mobil tip EDS ailelerinde de gözlenen bir bulgudur. Moleküler genetik çalışmalar bu durumu Syx ve ark. gösterdikleri gibi kanıtlayabilir.

Next generation ve tüm eksom dizilemenin (WES) daha da gelişmesi ile moleküler genetik test daha hızlı ve ekonomik olarak yapılabilecektir. Moleküler ve genetik çalışmalar bir kenara bırakılırsa, EDS tanısı günümüzde klinik bulgulara dayalı kriterler temel alınarak konulmaktadır. Sürekli güncellenen bu kriterler dışında, KBDH tanısı koydurabilecek ya da bu hastalıkları birbirlerinden ayıracak tanısal testler bulunmamaktadır.

Preseptomatik genetik analiz vasküler tipte EDS için Naing ve ark. yaptıkları bir çalışmada ailesinde vasküler EDS olguları bulunan ve bunların COL1A1 mutasyonları bilinen asemptomatik bir gebede ilk kez PGD bildirilmiştir [17].

Klinisyen daima EDS tanısı koyarken onun diğer çeşitli şekilde presente olabilen durumları açısından dikkatli olmalıdır. EDS tanısının kesin konulması, hastalara ve ailelere genetik danışma verilmesi açısından imkan sağlamak ve ileri tedavi ve hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelik tedavi aşamaların yapılmasına olanak vermektedir. Klinik tanıda şüphe kalınıyor ise yapılacak en efektif şey bu alanda uzmanlaşmış merkezlere refere etmek olmalıdır. Bu nedenle EDS şüphesi olan bir çocukta, tanıya giden süreçte farklı branşlardan klinisyenlerin birlikte çalışması gerekmektedir. İlk muayeneden itibaren, özgül bulguların varlığına göre bir çocuk kardiyologu, bir göz doktoru, dermatolog, ortopedist, fizik tedavi uzmanı ve bütün bulguları birleştirecek bir klinik genetik uzmanı takip sürecinin bir noktasında yer almalıdır.

Türkiye’de EDS ile ilgili genetik ve klinik araştırmalar yetersizdir ve ülkemizde prevalans ve genotipik dağılımı bilinmemektedir. Bu yüzden biz de kliniğimizde takip ettiğimiz EDS’li hastaların aile hikayelerini, klinik özelliklerini ve gerekli test sonuçlarını toplayarak bir klinik veri bankası oluşturduk ve etkilenmiş bireylere ve hasta yakınlarına uygun genetik danışmayı verebilmeyi amaçladık. Bu çalışma ile biz; EDS’li hastaların tedavi ve eğitimlerinin düzenlenmesi için klinik ve aile ağacı bilgilerinin toplanmasıyla fenotipik dağılımın derecesini göstermeyi ve olası yapılacak bilimsel çalışmalara bir altyapı sağlamayı hedefledik. Bu çalışmayla çocukluk yaş grubundan itibaren izlenmiş olan hastaların klinik takibinde toplanan verilerin yol gösterici nitelikte olduğunu ve literatüre de katkıda bulunacağını düşünmekteyiz

6. SONUÇLAR

1. Olguların başvuru yaşları 2 yaş-15 yaş arasında değişmekteydi ve başvuru yaş ortalaması 8.7 yıl olarak saptandı.
2. Olguların 17'si erkek (%50), 17'si kız (%50), erkek/kız oranı 1/1 olarak belirlendi.
3. Mevcut 34 olgunun 5'i kardeş olduğu ve 1 olgunun annesi Klasik tipte EDS tanılı olduğu için çalışmamıza 28 aile katılmıştır (Kardeş olgulardan oluşan 5 aile vardır ve 1 ailede anne ve oğul olarak çalışmaya dahil edilmiştir).
4. Ailenin ebeveynlerinin 9'unun (%26.7) aralarında akrabalık varken kalan 25 ailenin ebeveynleri (%73.5) arasında akrabalık saptanmamıştır.
5. Olguların %73.53'ünde soyağaçlarına bakıldığı zaman ailede olgularımız dışında en az bir bireyde daha pozitif bulguların olduğu öğrenildi.
6. Olguların büyük bir kısmı Çocuk Genetik Bölümü'ne Hasta Çocuk Polikliniğinden yönlendirilmiştir. Bunun dışında olguların geri kalan kısmı Ortopedi, Çocuk Cerrahi, Çocuk Nöroloji, Çocuk Kardiyoloji, Çocuk Endokrin ve Göz Hastalıkları poliklinikleri ve hastanemiz dışında diğer bölümlerden bölümümüze ileri tanı, takip ve tedavi amacıyla yönlendirilmiştir.
7. Cilt bulguları olarak olguların 22'sinde (%64.7) hiperelastik deri; 22 olguda (%64.7) kolay morarma; 16 olguda (%47.1) geç yara iyileşmesi ve 2 olguda (%5.9) atrofik skar saptanmıştır.
8. Hiperelastik deri bulguları olan hastaların yaş ortalaması 12.2 (SD \pm 9.5); olmayan hastaların ise 10.1 (SD \pm 5.6) 'dır. Yaş arttıkça derinin gevşediği ve deri elastisitesinin arttığı bilinmektedir.
9. Eklem yakınmaları açısından sorgulandığında hastaların 15 'inde (%44.1) eklem ağrısı (artralji) olduğu öğrenilmiştir. 1-3 eklemden ağrısının varlığı sorgulandığında 14 hasta (%41) eklem yakınmalarının poliartalji şeklinde olduğunu ifade etmişlerdir.
10. Bunlardan 3 aydan daha uzun süren ve bununla birlikte günlük aktiviteyi engelleyen veya iş kaybına yol açan yaygın kas-eklem yakınmaları ya da gece uykudan uyandıran eklem-ekstremiteler ağrısının varlığı sorgulandığında ise sadece 3 hasta (%8.8) eklem yakınmalarının bu şekilde olduğunu ifade etmişlerdir.

11. On sekiz olguda kronik yorgunluk sendromu tariflenmiştir. Artralji ve kronik yorgunluk sendromu ilişkisine bakıldığında artraljisi olan 15 olgunun 13'ünde (%86.7) kronik yorgunluk sendromu tariflenmiştir. Pearson-Chi-Square testine göre artralji ve kronik yorgunluk sendromu arasında ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.02$).
12. Bütün olgular incelendiğinde 33 hastanın (%97) Beighton skoru 5 ve üzerinde saptanmıştır.
13. On üç olgunun (%38.2) Beighton skorunun 9 üzerinden 9 puan olduğu (9/9); 10 olgunun (%29.4) Beighton skorunun 8 puan (8/9); 2 olgunun (%5.8) 7 puan (7/9); 7 olgunun (%20.5) 6 puan (6/9); 1 olgunun Beighton skoru 5 puan (5/9) ve 1 olgunun ise Beighton skoru 4 puan (4/9) olarak bulunmuştur.
14. Olguların ortalama Beighton skorları 7.7 bulunmuştur (SD:1.4).
15. Yaşa göre Beighton skorlarına bakıldığında hasta grubumuzda yaş ve Beighton skoru arasında korelasyon bulunamamıştır.
16. Cinsiyete göre Beighton skorları incelendiğinde; kızların ortalama Beighton skorları 7.5; erkeklerin ortalama Beighton skorları 7.8 bulunmuştur. Kız ve erkeklerin Beighton skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
17. Beighton skorunu oluşturan kriterlerin dağılımına bakıldığında en sık pozitif bulunan kriter elin küçük parmağının (5. parmak) pasif dorsifleksiyonu $>90^0$ olarak bulundu (%94.1). Bunu sırasıyla başparmağın önkola doğru pasif fleksiyonu (%88.2); dirseklerin hiperekstansiyonu minimum 10^0 (%85.2); dizlerin hiperekstansiyonu minimum 10^0 (%85.2) ve gövdenin öne doğru eğilmesiyle dizlerin hiperekstansiyonda olup el avuç içlerinin tamamen yere değebilmesi (%41.1) izlemektedir.
18. On altı olgunun (%47.1) eklemlerde tekrarlayan dislokasyon mevcuttur. Bu olguların hepsinin Beighton skorlarının 6 puan ve üzeri olduğu saptanmıştır. Olgu 12 tekrarlaman omuz eklemi dislokasyonu nedeniyle opere edilmiştir. Diğer bir anlatım ile Beighton skoru ≥ 6 olan 30 olgunun 16'sında (%53.3) eklemlerde tekrarlayan dislokasyon hikayesi mevcuttur. Pearson Chi-Square testine göre Beighton skoru ve eklemlerde tekrarlayan dislokasyon ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.045$).
19. Olguların tümünde boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi persantil normal aralıkta saptanırken, üst alt segment oranları ve kulaç mesafesi değerlendirildiğinde

- proporsiyonudur. Beş olgunun (% 14.7) özgeçmişini sorgulandığında nöromotor gelişim basamaklarında gerilik olduğu ifade edilmiştir (Olgu 7, 9, 26, 32, 34).
20. Beş olguda (%14.7) hafif derecede mental retardasyon ve buna bağlı olarak öğrenme güçlüğü mevcuttur (Olgu 3, 7, 22, 23, 34). Bu olguların tamamı özel eğitim almaktadırlar.
21. Olguların 5'inde (%14.5) göz bulgusu saptanmıştır. Bunlar Olgu 7 ve 14'de sırasıyla -4.00 ve -5.00 diyoptri miyopi; Olgu 22 ve 23'de keratokonus; Olgu 29'da ise ekotropion mevcuttur. Primer göz bulgularının yanında 7 olguda (%20.7) mavi sklera saptanmıştır.
22. Hastaların tümüne Ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Altı olguda (%17.6) anormal EKO bulgusu saptanmıştır. Olgu 1, 8 ve 22 de mitral kapak yetmezliği saptanmıştır.
23. Üç olguda (%8.8) rekürren karın ağrısı; 2 olguda (%5.9) GÖRH; 3 olguda (%8.8) kronik konstipasyon mevcut olup olgular Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilmektedir.
24. Altı olguda (%17.6) konjenital kalça displazisi saptanmıştır. İki olgunun (Olgu 1 ve 12) bu nedenle düzeltici operasyon öyküsü mevcuttur
25. Sekiz olguda (%23.5) pes planus deformitesi; 3 olguda (%8.8) pes equinovarus deformitesi ve 10 olguda (%29.5) progresif skolyoz saptanmıştır.
26. Beş olguda (%14.7) kas güçsüzlüğü ve hipotonisite saptanmıştır. Bunların 4 tanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinden bölümümüze yönlendirilmiştir.
27. Dokuz olguda (%26.5) geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttur. Hastaların opere edilme nedenleri konjenital kalça displazisi, herniye bağlı (umbilikal, inguinal ve abdominal fıtıktan en az biri) ve tekrarlayan eklem dislokasyonlarıdır (Olgu 12).
28. Üç olguda dental anomaliler saptanmıştır. Olgu 19 ve 25'de diş eti çekilmesi ve kanamaları mevcut yakınma iken olgu 7'de dişlerde şekil ve yapısal bozukluk mevcuttur.
29. Çalışma grubumuzda bulunan 17 kız hastanın 11 tanesi 10 yaş ve üzerinde olup ergenlik döneminde ve menarş başlamıştır. 11 kız hastanın 6'sında (% 54.5) dismenore, polimenore ve menometroraji bulgularından en az biri mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Beat Steinmann, Peter M. Royce, and A. Superti-Furga, *Ehlers Danlos Syndrome*, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders.*, P.M. Royce and a.B. Steinman, Editors. 2002, Wiley-Liss: New York. p. 431-523.
2. Parapia, L.A. and C. Jackson, *Ehlers-Danlos syndrome--a historical review*. Br J Haematol, 2008. **141**(1): p. 32-5.
3. Beighton, P., A.D. Paepe, B. Steinmann, P. Tsipouras, and R.J. Wenstrup, *Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997*. American journal of medical genetics, 1998. **77**(1): p. 31-37.
4. Callewaert, B., F. Malfait, B. Loeys, and A. De Paepe, *Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(1): p. 165-89.
5. Valcourt, U., L.B. Alcaraz, J.Y. Exposito, C. Lethias, and L. Bartholin, *Tenascin-X: beyond the architectural function*. Cell Adh Migr, 2015. **9**(1-2): p. 154-65.
6. Van Damme, T., D. Syx, P. Coucke, S. Symoens, A. De Paepe, and F. Malfait, *Genetics of the Ehlers-Danlos syndrome: more than collagen disorders*. Expert Opinion on Orphan Drugs, 2015. **3**(4): p. 379-392.
7. Brinckmann, J., *Collagens at a glance*. Top Curr Chem. **2247**: p. 1-6.
8. Vanakker, O., B. Callewaert, F. Malfait, and P. Coucke, *The Genetics of Soft Connective Tissue Disorders*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2015. **16**: p. 229-55.
9. Byers, P.H. and M.L. Murray, *Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome*. J Invest Dermatol, 2012. **132**(E1): p. E6-11.
10. Brown, J.C. and R. Timpl, *The collagen superfamily*. Int Arch Allergy Immunol, 1995. **107**(4): p. 484-90.
11. Malfait, F. and A. De Paepe. *Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome*. in *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2005. Wiley Online Library.
12. Malfait, F., S. Symoens, N. Goemans, Y. Gyftodimou, E. Holmberg, V. Lopez-Gonzalez, G. Mortier, S. Nampoothiri, M.B. Petersen, and A. De Paepe, *Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 78.
13. Malfait, F., R.J. Wenstrup, and A. De Paepe, *Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type*. Genet Med, 2010. **12**(10): p. 597-605.
14. Castori, M., *Ehlers-Danlos syndrome(s) mimicking child abuse: Is there an impact on clinical practice?* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2015. **169**(4): p. 289-92.
15. Malfait, F. and A. De Paepe, *Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment*. Blood Rev, 2009. **23**(5): p. 191-7.
16. Castori, M. and N.C. Voermans, *Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome (s): A review*. Iranian journal of neurology, 2014. **13**(4): p. 190.
17. Naing, B.T., A. Watanabe, S. Tanigaki, M. Ono, M. Iwashita, and T. Shimada, *Presymptomatic genetic analysis during pregnancy for vascular type Ehlers-Danlos syndrome*. Int Med Case Rep J, 2014. **7**: p. 99-102.

18. Colombi, M., C. Dordoni, N. Chiarelli, and M. Ritelli, *Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2015. **169C**(1): p. 6-22.
19. Rombaut, L., F. Malfait, A. Cools, A. De Paepe, and P. Calders, *Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type*. Disabil Rehabil, 2010. **32**(16): p. 1339-45.
20. De Wandele, I., L. Rombaut, F. Malfait, T. De Backer, A. De Paepe, and P. Calders, *Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome*. Res Dev Disabil, 2013. **34**(3): p. 873-81.
21. Rombaut, L., M. Scheper, I. De Wandele, J. De Vries, M. Meeus, F. Malfait, R. Engelbert, and P. Calders, *Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(6): p. 1121-9.
22. De Wandele, I., P. Calders, W. Peersman, S. Rimbaut, T. De Backer, F. Malfait, A. De Paepe, and L. Rombaut, *Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **44**(3): p. 353-61.
23. Şahin, S. and V. Kavuncu, *Hipermobilite sendromunun klinik özellikleri*. Romatizma, 2001. **16**: p. 169-176.
24. Scheper, M.C., R.H. Engelbert, E.A. Rameckers, J. Verbunt, L. Remvig, and B. Juul-Kristensen, *Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 121054.
25. De Paepe, A. and F. Malfait, *The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces*. Clin Genet, 2012. **82**(1): p. 1-11.
26. Malfait, F., D. Syx, P. Vlummens, S. Symoens, S. Nampoothiri, T. Hermanns-Le, L. Van Laer, and A. De Paepe, *Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene*. Hum Mutat, 2010. **31**(11): p. 1233-9.
27. Loeys, B.L., H.C. Dietz, A.C. Braverman, B.L. Callewaert, J. De Backer, R.B. Devereux, Y. Hilhorst-Hofstee, G. Jondeau, L. Faivre, D.M. Milewicz, R.E. Pyeritz, P.D. Sponseller, P. Wordsworth, and A.M. De Paepe, *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome*. J Med Genet, 2010. **47**(7): p. 476-85.
28. Dolan, A.L., M.B. Mishra, J.B. Chambers, and R. Grahame, *Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(4): p. 459-62.
29. Rowe, P.C., D.F. Barron, H. Calkins, I.H. Maumenee, P.Y. Tong, and M.T. Geraghty, *Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome*. J Pediatr, 1999. **135**(4): p. 494-9.
30. Cho, S.Y., *Ehlers-Danlos syndrome (classic type): report of a case presenting with an unusual dental anomaly*. Prim Dent Care, 2011. **18**(4): p. 167-70.
31. Demirogullari, B., R. Karabulut, A. Demirtola, B. Karabulut, I.H. Gol, C. Aybay, S. Symoens, K. Sonmez, A.C. Basaklar, and N. Kale, *A novel mutation in the vascular Ehlers-Danlos syndrome: a case presenting with colonic perforations*. J Pediatr Surg, 2006. **41**(8): p. e27-30.

32. Yoneda, A., K. Okada, H. Okubo, M. Matsuo, H. Kishikawa, B.T. Naing, A. Watanabe, and T. Shimada, *Spontaneous colon perforations associated with a vascular type of ehlers-danlos syndrome*. *Case Rep Gastroenterol*, 2014. **8**(2): p. 175-81.
33. Mortani Barbosa, E.J., Jr., R.E. Pyeritz, H. Litt, and B. Desjardins, *Vascular Ehlers-Danlos syndrome presenting as rapidly progressive multiple arterial aneurysms and dissections*. *Am J Med Genet A*, 2011. **155A**(12): p. 3090-4.
34. Handa, S., G. Sethuraman, A. Mohan, and V.K. Sharma, *Ehlers-Danlos syndrome with bladder diverticula*. *Br J Dermatol*, 2001. **144**(5): p. 1084-5.
35. Cuckow, P.M., R.J. Blackhall, and P.D. Mouriquand, *Huge bladder diverticula associated with Ehlers-Danlos syndrome*. *J R Soc Med*, 1994. **87**(5): p. 290-1.
36. Donkervoort, S., C.G. Bonnemann, B. Loeys, H. Jungbluth, and N.C. Voermans, *The neuromuscular differential diagnosis of joint hypermobility*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2015. **169C**(1): p. 23-42.
37. Wiesmann, T., M. Castori, F. Malfait, and H. Wulf, *Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome (s)*. *Orphanet journal of rare diseases*, 2014. **9**(1): p. 1.
38. Mayer, K., I. Kennerknecht, and B. Steinmann, *Clinical utility gene card for: Ehlers-Danlos syndrome types I-VII*. *Eur J Hum Genet*, 2010. **18**(9).
39. Sobey, G., *Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests*. *Arch Dis Child*, 2015. **100**(1): p. 57-61.
40. Giunta, C., N.H. Elcioglu, B. Albrecht, G. Eich, C. Chambaz, A.R. Janecke, H. Yeowell, M. Weis, D.R. Eyre, M. Kraenzlin, and B. Steinmann, *Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome-an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13*. *Am J Hum Genet*, 2008. **82**(6): p. 1290-305.
41. Smits-Engelsman, B., M. Klerks, and A. Kirby, *Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children*. *J Pediatr*, 2011. **158**(1): p. 119-23, 123 e1-4.
42. Malfait, F., R. Wenstrup, and M. Anne De Paepe, *EhlersDanlos Syndrome, Classic Type*.
43. Symoens, S., F. Malfait, P. Vlummens, T. Hermanns-Le[^], D. Syx, and A. De Paepe, *A novel splice variant in the N-propeptide of COL5A1 causes an EDS phenotype with severe kyphoscoliosis and eye involvement*. *PLoS One*, 2011. **6**(5): p. e20121.
44. Stoler, J.M., B. Bromley, M.A. Castro, W.G. Cole, J. Florer, and R.J. Wenstrup, *Separation of amniotic membranes after amniocentesis in an individual with the classic form of EDS and haploinsufficiency for COL5A1 expression*. *Am J Med Genet*, 2001. **101**(2): p. 174-7.
45. Pallotta, R., T. Ehresmann, P. Fusilli, A. De Paepe, and L. Nuytinck, *Discordance between phenotypic appearance and genotypic findings in a familial case of classical Ehlers-Danlos syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2004. **128A**(4): p. 436-8.
46. Malfait, F., P. Coucke, S. Symoens, B. Loeys, L. Nuytinck, and A. De Paepe, *The molecular basis of classic Ehlers-Danlos syndrome: a comprehensive study of biochemical and molecular findings in 48 unrelated patients*. *Hum Mutat*, 2005. **25**(1): p. 28-37.
47. Shimaoka, Y., T. Kosho, M. Wataya-Kaneda, M. Funakoshi, T. Suzuki, S. Hayashi, Y. Mitsuhashi, T. Isei, Y. Aoki, K. Yamazaki, M. Ono, K. Makino, T. Tanaka, E. Kunii, and A. Hatamochi, *Clinical and genetic*

- features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome.* Br J Dermatol, 2010. **163**(4): p. 704-10.
48. Pepin, M.G., M.L. Murray, and P.H. Byers, *Vascular Ehlers-Danlos Syndrome*, in *GeneReviews(R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
 49. Pepin, M., U. Schwarze, A. Superti-Furga, and P.H. Byers, *Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type.* N Engl J Med, 2000. **342**(10): p. 673-80.
 50. Freeman, R.K., J. Swegle, and M.J. Sise, *The surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome.* Am Surg, 1996. **62**(10): p. 869-73.
 51. Bergqvist, D., *Ehlers-Danlos type IV syndrome. A review from a vascular surgical point of view.* Eur J Surg, 1996. **162**(3): p. 163-70.
 52. Karaa, A. and J.M. Stoler, *Ehlers Danlos Syndrome: An Unusual Presentation You Need to Know about.* Case Rep Pediatr, 2013. **2013**: p. 764659.
 53. Mistry, B.M., H. Solomon, P.J. Garvin, R.M. Durham, S. Turnage, B.R. Bacon, N. Galvin, and C.R. Varma, *Spontaneous rupture of the liver upon revascularization during transplantation.* Transplantation, 2000. **69**(10): p. 2214-8.
 54. Kozanoglu, E., I. Coskun Benlidayi, R. Eker Akilli, and A. Tasal, *Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with fibromyalgia syndrome?* Clin Rheumatol, 2015.
 55. Remvig, L., D.V. Jensen, and R.C. Ward, *Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature.* J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 798-803.
 56. Remvig, L., *[Generalised joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome. I: reproducibility and validity of tests and criteria].* Ugeskr Laeger, 2005. **167**(47): p. 4443-8.
 57. Juul-Kristensen, B., H. Rogind, D.V. Jensen, and L. Remvig, *Inter-examiner reproducibility of tests and criteria for generalized joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome.* Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(12): p. 1835-41.
 58. Narcisi, P., A.J. Richards, S.D. Ferguson, and F.M. Pope, *A family with Ehlers-Danlos syndrome type III/articular hypermobility syndrome has a glycine 637 to serine substitution in type III collagen.* Hum Mol Genet, 1994. **3**(9): p. 1617-20.
 59. Yeliz Yıldırım, S.Y., Egemen Ayhan, Sezin Saygı, Fatih Yanaral, Umut Adil Zubarioğlu, Özgür Kasapçopur, Nil Arısoy, *Sağlıklı okul çocuklarında eklem hipermobilitesi sıklığı* Türk Pediatri Arşivi 2005. **40**(83): p. 6.
 60. Kirk, J.A., B.M. Ansell, and E.G. Bywaters, *The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility.* Ann Rheum Dis, 1967. **26**(5): p. 419-25.
 61. Hakim, A.J. and R. Grahame, *A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain.* Int J Clin Pract, 2003. **57**(3): p. 163-6.
 62. Grahame, R., H.A. Bird, and A. Child, *The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS).* J Rheumatol, 2000. **27**(7): p. 1777-9.
 63. Yeowell, H.N. and B. Steinmann, *Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form*, in *GeneReviews(R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).

64. Royce, P.M., U. Moser, and B. Steinmann, *Ehlers-Danlos syndrome type VI with normal lysyl hydroxylase activity cannot be explained by a defect in cellular uptake of ascorbic acid*. Matrix, 1989. **9**(2): p. 147-9.
65. Colige, A., L. Nuytinck, I. Hausser, A.J. van Essen, M. Thiry, C. Herens, L.C. Ades, F. Malfait, A.D. Paepe, P. Franck, G. Wolff, J.C. Oosterwijk, J.H. Smitt, C.M. Lapiere, and B.V. Nusgens, *Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene*. J Invest Dermatol, 2004. **123**(4): p. 656-63.
66. Syx, D., T. Van Damme, S. Symoens, M.C. Maiburg, I. van de Laar, J. Morton, M. Suri, M. Del Campo, I. Hausser, T. Hermanns-Le, A. De Paepe, and F. Malfait, *Genetic heterogeneity and clinical variability in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by impaired dermatan sulfate biosynthesis*. Hum Mutat, 2015. **36**(5): p. 535-47.
67. Porter, L.F., G.G. Galli, S. Williamson, J. Selley, D. Knight, N. Elcioglu, A. Aydin, M. Elcioglu, H. Venselaar, A.H. Lund, R. Bonshek, G.C. Black, and F.D. Manson, *A role for repressive complexes and H3K9 di-methylation in PRDM5-associated brittle cornea syndrome*. Hum Mol Genet, 2015. **24**(23): p. 6565-79.
68. Davidson, A.E., E. Borasio, P. Liskova, A.O. Khan, H. Hassan, M.E. Cheetham, V. Plagnol, F.S. Alkuraya, S.J. Tuft, and A.J. Hardcastle, *Brittle cornea syndrome ZNF469 mutation carrier phenotype and segregation analysis of rare ZNF469 variants in familial keratoconus*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(1): p. 578-86.
69. Voermans, N., G. Jenniskens, B. Hamel, J. Schalkwijk, P. Guicheney, and B. Van Engelen, *Ehlers-Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency: Muscle weakness and contractures support overlap with collagen VI myopathies*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2007. **143**(18): p. 2215-2219.
70. ABALI, S., S. TURAN, and A. BERKET, *Türk Çocuklarında Kulaç Uzunluğu ve Oturma Yüksekliği Referansları*. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences, 2012. **8**(4): p. 42-47.
71. Syx, D., S. Symoens, W. Steyaert, A. De Paepe, P.J. Coucke, and F. Malfait, *Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type, Is Linked to Chromosome 8p22-8p21. 1 in an Extended Belgian Family*. Disease markers, 2015. **2015**.
72. Castori M, D.C., Valiante M, Sperduti I, Ritelli M, Morlino S, Chiarelli N, Celletti C, Venturini M, Camerota F, Calzavara-Pinton P, Grammatico P, Colombi M., *Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees*. . Am J Med Genet A: p. Part A 164A:3010–3020.
73. Nielsen, R.H., C. Coupe, J.K. Jensen, M.R. Olsen, K.M. Heinemeier, F. Malfait, S. Symoens, A. De Paepe, P. Schjerling, S.P. Magnusson, L. Remvig, and M. Kjaer, *Low tendon stiffness and abnormal ultrastructure distinguish classic Ehlers-Danlos syndrome from benign joint hypermobility syndrome in patients*. FASEB J, 2014. **28**(11): p. 4668-76.
74. Castori, M. *Ehlers-Danlos syndrome (s) mimicking child abuse: Is there an impact on clinical practice?* in *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2015. Wiley Online Library.
75. Malfait, F., A. Kariminejad, T. Van Damme, C. Gauche, D. Syx, F. Merhi-Soussi, S. Gulberti, S. Symoens, S. Vanhauwaert, A. Willaert, B. Bozorgmehr, M.H. Kariminejad, N. Ebrahimiadib, I. Hausser, A. Huyseune, S. Fournel-Gigleux, and A. De Paepe, *Defective initiation of*

- glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder.* Am J Hum Genet, 2013. **92**(6): p. 935-45.
76. Dolan, A., N. Arden, R. Grahame, and T. Spector, *Assessment of bone in Ehlers Danlos syndrome by ultrasound and densitometry.* Annals of the rheumatic diseases, 1998. **57**(10): p. 630-633.
 77. Carbone, L., F. Tylavsky, A. Bush, W. Koo, E. Orwoll, and S. Cheng, *Bone density in Ehlers-Danlos syndrome.* Osteoporosis international, 2000. **11**(5): p. 388-392.
 78. Mazziotti, G., C. Dordoni, M. Doga, F. Galderisi, M. Venturini, P. Calzavara-Pinton, R. Maroldi, A. Giustina, and M. Colombi, *High prevalence of radiological vertebral fractures in adult patients with Ehlers–Danlos syndrome.* Bone, 2016. **84**: p. 88-92.
 79. Pemberton, J.W., H.M. Freeman, and C.L. Schepens, *Familial retinal detachment and the Ehlers-Danlos syndrome.* Arch Ophthalmol, 1966. **76**(6): p. 817-24.
 80. Rohrbach, M., A. Vandersteen, U. Yis, G. Serdaroglu, E. Ataman, M. Chopra, S. Garcia, K. Jones, A. Kariminejad, M. Kraenzlin, C. Marcelis, M. Baumgartner, and C. Giunta, *Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation.* Orphanet J Rare Dis, 2011. **6**: p. 46.
 81. Voermans, N.C., N. van Alfen, S. Pillen, M. Lammens, J. Schalkwijk, M.J. Zwarts, I.A. van Rooij, B.C. Hamel, and B.G. van Engelen, *Neuromuscular involvement in various types of Ehlers–Danlos syndrome.* Annals of neurology, 2009. **65**(6): p. 687-697.
 82. Halbach, V.V., R.T. Higashida, C.F. Dowd, S.L. Barnwell, and G.B. Hieshima, *Treatment of carotid-cavernous fistulas associated with Ehlers-Danlos syndrome.* Neurosurgery, 1990. **26**(6): p. 1021-7.
 83. Ong, K.-T., J. Perdu, J. De Backer, E. Bozec, P. Collignon, J. Emmerich, A.-L. Fauret, J.-N. Fiessinger, D.P. Germain, G. Georgesco, J.-S. Hulot, A. De Paepe, H. Plauchu, X. Jeunemaitre, S. Laurent, and P. Boutouyrie, *Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial.* The Lancet, 2010. **376**(9751): p. 1476-1484.
 84. Faber, P., W.L. Craig, J.L. Duncan, and K. Holliday, *The successful use of recombinant factor VIIa in a patient with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome.* Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(9): p. 1277-9.
 85. Giunta, C., L. Nuytinck, M. Raghunath, I. Hausser, A. De Paepe, and B. Steinmann, *Homozygous Gly530Ser substitution in COL5A1 causes mild classical Ehlers-Danlos syndrome.* Am J Med Genet, 2002. **109**(4): p. 284-90.

EKLER

EK-1: İLAVE TABLOLAR

Tablo 2.1. Kollajen Tipleri [7]

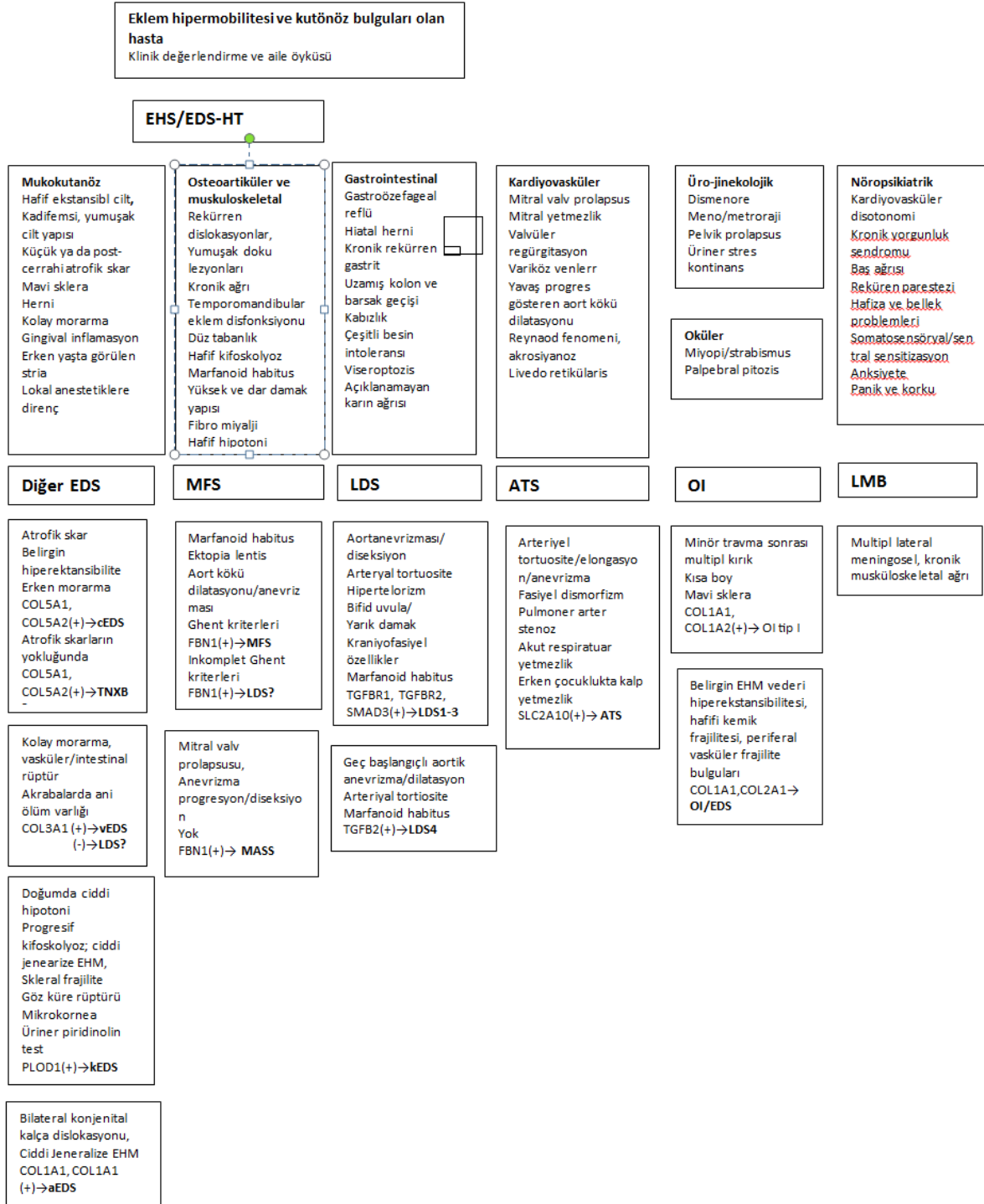
Tip	Zincir kompozisyonu	Molekül	Subfamilya	Bulunduğu doku	Patoloji
I	$\alpha 1(I), \alpha 2(I)$	$[\alpha 1(I)]_2, \alpha 2(I);$ $[\alpha 1(I)]_3$	Fibriler	Yaygın, deri,kemik,tendon,ligaman, kornea	Osteogenesisi imperfekta I-IV, Artrokalazik tip EDS (VIIA-VIIB), Klasik tip EDS
II	$\alpha 1(II)$	$[\alpha 1(II)]_3$	Fibriler	Kıkırdak, vitröz	Akondrogenesis II, Hipokondrogenesis, spondiloepifizyal displazi konjenita, kniest displazi, geç başlangıçlı spondiloepifizyal displazi, Stikler displazi
III	$\alpha 1(III)$	$[\alpha 1(II)]_3$	Fibriler	Deri, damar duvarı, barsak, uterus	Vasküler tip EDS, Hiperomobil tip EDS (nadir), familial aortic anevrizma
IV	$\alpha 1(IV), \alpha 2(IV)$ $\alpha 3(IV), \alpha 4(IV)$ $\alpha 5(IV), \alpha 6(IV)$	$[\alpha 1(IV)]_2,$ $\alpha 2(IV)$ $\alpha 3(IV), \alpha 4(IV)$ $\alpha 5(IV), \alpha 6(IV)$	Network	Bazal membran	Alport sendromu, Benign familial hematurisi
V	$\alpha 1(V), \alpha 2(V)$ $\alpha 3(V), \alpha 4(V)$	$[\alpha 1(V)]_2, \alpha 2(V)$ $[\alpha 3(V)]_3, \alpha 4(V)$	Fibriler	Yaygın, kemik, deri, kornea, plasenta, Schwann hücresi	Klasik tip EDS
VI	$\alpha 1(VI), \alpha 2(VI)$ $\alpha 3(VI)$	$\alpha 1(VI), \alpha 2(VI)$ $\alpha 3(VI)$	Network	Yaygın, kemik, kıkırdak,kornea deri, damar	Bethlem miyopatisi, Ulrich konjenital musküler distrofisi
VII	$\alpha 1(VII)$	$[\alpha 1(VII)]_3$	Bağlayıcı fibriler	Deri, mesane, oral mukoza, umbilikal kord, amniyon	Epidermolizis büllöza, distrofika
VIII	$\alpha 1(VIII),$ $\alpha 2(VIII)$	$[\alpha 1(VIII)]_2,$ $\alpha 2(VIII)$ $[\alpha 1(VIII)]_3$ $[\alpha 2(VIII)]_3$	Network	Yaygın: Descement membrane, damar, kemik, beyin, kalp, böbrek, deri, kıkırdak	Fuchs endotelial korneal distrofi
IX	$\alpha 1(IX), \alpha 2(IX),$ $\alpha 3(IX)$	$\alpha 1(XI), \alpha 2(XI),$ $\alpha 3(XI)$	FACIT	Kıkırdak, kornea, vitröz	Multipl epifizyal displazi
X	$\alpha 1(X)$	$[\alpha 1(X)]_3$	Network	Hipertrofik kıkırdak	Schmid metafizyal kondrodizplazi
XI	$\alpha 1(XI), \alpha 2(XI),$ $\alpha 3(XI)$	$\alpha 1(XI), \alpha 2(XI),$ $\alpha 3(XI)$	Fibriler	Kıkırdak, intervertebral disk	Stickler sendromu tip II, Marshall sendromu
XII	$\alpha 1(XII)$	$[\alpha 1(XII)]_3$	FACIT	Deri, tendon, kıkırdak	?
XIII	$\alpha 1(XIII)$	Homotrimer?	Transmembran	Endoleyal hücreler, deri,	?

				göz, kalp, iskelet kası	
XIV	$\alpha 1(XIV)$	$[\alpha 1(XIV)]_3$	FACIT	Yaygın, damar, kemik, deri, kıkırdak, göz, sinir, tendon, uterus	?
XV	$\alpha 1(XV)$	Homotrimer?	MULTIPLEXIN	Kapiller damarlar, deri, plasenta, böbrek, kalp, over, testis	?
XVI	$\alpha 1(XVI)$	Homotrimer?	FACIT	Kalp, böbrek	?
XVII	$\alpha 1(XVII)$	$[\alpha 1(XVII)]_3$	Transmembran	Hemidezmozom	Jeneralize atrofik benign epidermolizis büllosa
XVIII	$\alpha 1(XVIII)$	Homotrimer?	MULTIPLEXIN	Perivasküler basal membrane, böbrek, karaciğer, akciğer	Klobloch sendromu
XIX	$\alpha 1(XIX)$	Homotrimer?	FACIT	Bazal membrane, iskelet kası, dalak, prostat, böbrek, karaciğer, plasenta, kolon, deri	?
XX	$\alpha 1(XX)$	Homotrimer?	FACIT	Korneal epitel	?
XXI	$\alpha 1(XXI)$	Homotrimer?	FACIT	Damar, kalp, mide, böbrek, iskelet kası, plasenta	?
XXII	$\alpha 1(XXII)$	Homotrimer?	FACIT	Doku bağlantı yerleri (miyotendinöz bileşke, artiküler kartilaj-sinoviyal sıvı bileşke yeri)	?
XXIII	$\alpha 1(XXIII)$	Homotrimer?	Transmembran	Kalp, retina, metastatik kanser hücreleri	?
XXIV	$\alpha 1(XXIV)$	Homotrimer?	Fibriler	Kemik, kornea	?
XXV	$\alpha 1(XXV)$	Homotrimer?	Transmembran	Beyin, kalp, testis, göz	?
XXVI	$\alpha 1(XXVI)$	Homotrimer?	?	Testis, over	?
XXVII	$\alpha 1(XXVII)$	Homotrimer?	Fibriler	Kıkırdak	?

Tablo 2.4. Vasküler EDS ayırıcı tanısı [48]

Hastalık adı	Gen	Kalıtım paterni	Örtüşen Klinik Özellikler	Ayırıcı Klinik özellikler
Ehlers-Danlos sendromu, klasik tip	COL5A1 COL5A2 COL1A1	OD	Genellikle kan damarları ve iç organlar ile ilişkili olan bir form değildir. Ancak COL1A1 mutasyonu tanımlanan bireyde büyük damarların anevrizma ve diseksiyonu tanımlanmıştır.	Yumuşak, hamur kıvamda, esnek deri Anormal skarlar Belirgin büyük eklem hipermobilitesi
Loey-Dietz Sendromu	TGFBR1 TGFBR2 SMAD3 TGFB2	OD	Vasküler bulgular (serebral, torasik, abdominal arteryel anevrizma ve dilatasyonlar) Agresif arteryel anevrizma (Gebelikle ilişkili ve yüksek insidans)	İskelet bulguları %75 olguda kraniyofasiyel bulguları vardır. %25 olguda sistemik bulgular olmasına minimal bulgu vardır ya da kraniyofasiyel bulguları görülmez.
Marfan Sendromu	FBN1	OD	Vasküler komplikasyon aort anevrizması ya da diseksiyonu ise tanıda düşünülmelidir	vEDS&Marfan sendromu fizik muayenede kolaylıkla ayırt edilirler. MFS’li hastalarda araknodaktili, dolikostenomeli, lens sublüksasyonu, sadece aortun anevrizması ya da dilatasyonu vardır.
İzole arteryel anevrizma			Tek arter anevrizması ya da dilatasyonu	Genellikle tip III kollajen defektinin bir bulgusu değildir
Ehlers-Danlos sendromu, kifoskolyotik tip	PLOD1	OR	Vasküler rüptür bir özellik olabilir	Progresif skolyoz Hipotoni Erken morarma&doku frajilitesi Göz küresinin frajilitesi
Ehlers-Danlos sendromu, periodontal form (OMIM)	Moleküler temeli bilinmemektedir.	OD	Kolay morarma&deride lekelenme	Oldukça nadir. Klasik tip EDS bulgularına ek olarak periodontal aşınma görülür.
Gastrointestinal antiteler			Bireyde ince/kalın barsak rüptür, perfore divertikülit, inflame Meckel divertikülü, irritabl barsak hastalığı varlığında düşünülmelidir.	İzole Gastrointestinal kanama (psödoksantoma elastikumda&herediter hemorajik telenziektazide görülür), genel vasküler EDS prezentasyonunda rastlanmaz.
Polikistik Böbrek Hastalığı, Otozomal (ADPKD)	PKD1 PKD2	OD	İntrakraniyel anevrizması olan bireylerde ADPKD düşünülmelidir. Vasküler anomaliler intrakraniyel anevrizma, aort kökü dilatasyonu, torasik aorta diseksiyonu, mitral valv prolapsusu	Genellikle geç başlangıçlı Renal kist&farklı organlarda kist Karın duvarında herni Renal yetmezlik, ağrı ve hipertansiyon gini renal bulgular

Tablo 2.7. : Eklem Hiper mobilitesi İle Gelen Hastada Ayırıcı Tanı İçin Algoritma[18]



EK-2: TAKİP FORMU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik EAH Pediatrik Genetik Bilim Dalı Ehlers-Danlos Sendromlu Hasta Takip Formu

Tanı:

Dosya No:
Ad-soyadı:
DT, Cinsiyet:

İletişim Bilgileri

Adres, Telefon:
Başvuru Tarihi:

Yaş:

Şikayeti :
Hikayesi ve Progres:
Özgeçmiş : Prenatal:
Natal:
Postnatal:
Geçirdiği hastalıklar:
Nörogelişimsel gelişim:

Soygeçmiş:
Akrabalık:
Ailede benzer vaka veya ailede başka kalıtsal hastalık/sakatlık:

Fizik Muayene : Genel durum:
VA: kg (p) Boy: cm (p) B.Ç: cm () Kulaç uzunluğu: Alt segment:
Dismorfik Bulgular:
Cilt:
Baş –Boyun:
Solunum Sistemi:
Kardiyovasküler Sistem: TA: mmhg
GİS Muayenesi:
GÜS Muayenesi:
Nörolojik Muayene:

Tetkikler /Mutasyon analizi/Fibroblast kültürü(var ise) ve Kromozom analizi

EKG, EKO:
Renal ve Üriner sistem USG:
Göz Muayenesi:
İşitme Testi:
Gelişimsel Testler:

Beighton skorlaması (.../9)

Eklem/bulgu	Negatif	Unilateral	Bilateral
5. parmağın pasif dorsifleksiyonu 90^0	0	1	2
Başparmağın önkola doğru pasif fleksiyonu	0	1	2
Dirseklerin hiperekstansiyonu 10^0	0	1	2
Dizlerin hiperekstansiyonu 10^0	0	1	2
Gövdenin öne doğru eğilmesiyle dizlerin hiperekstansiyonda olup el avuç içlerinin tamamen yere değebilmesi	0	Var: 1	

Soyağacı çizimi:

Planlar:

Ehlers-Danlos Sendromu Kliniğine ait özel Bulgular

Eklem	Büyük ve küçük eklemlerde laksisite ciddi	evet O, hayır O, belirsiz O
	orta	evet O, hayır O, belirsiz O
	küçük eklemler ile sınırlı	evet O, hayır O, belirsiz O
	Beighton skoru	.../ 9
	Konjenital bilateral kalça dislokasyonu	evet O, hayır O, belirsiz O
	El Sıkışma karakteristik	evet O, hayır O, belirsiz O
	Tekrarlayan eklem dislokasyonu	evet O, hayır O, belirsiz O
	Burkulma, dislokasyon ve subluksasyonlar	evet O, hayır O, belirsiz O
	Pes planus	evet O, hayır O, belirsiz O
	Kronik eklem ağrısı ve yorgunluk	evet O, hayır O, belirsiz O
	Doğumda clubfoot deformitesi	evet O, hayır O, belirsiz O
	Kifoskolyoz, doğuştan, progresif	evet O, hayır O, belirsiz O
	Hafif, sonradan görülen	evet O, hayır O, belirsiz O
	Kemikte Osteopeni	evet O, hayır O, belirsiz O
Marfanoid habitus	evet O, hayır O, belirsiz O	
Kas	Doğumda ağır kas hipotonisi	evet O, hayır O, belirsiz O
	Nöromusküler çalışma yapılmış	evet O, hayır O, belirsiz O
	Ciddi kas güçsüzlüğü	evet O, hayır O, belirsiz O
	Gowers bulgusu	evet O, hayır O, belirsiz O
	Hipotoni, motor gelişme geriliği	evet O, hayır O, belirsiz O
Deri	Hiperelastik	evet O, hayır O, belirsiz O
	Yumuşak, kadifemsi	evet O, hayır O, belirsiz O
	soluk, mat	evet O, hayır O, belirsiz O
	İnce, saydam (venöz patern gözle görülür)	evet O, hayır O, belirsiz O
	Yumuşak,, hamur kıvamlı özellik	evet O, hayır O, belirsiz O
	Frajil	evet O, hayır O, belirsiz O
	Belirgin ekimoz	evet O, hayır O, belirsiz O
	Geç yara iyileşmesi	evet O, hayır O, belirsiz O
	Geniş atrofik skar (sigara kağıdı görünümü)	evet O, hayır O, belirsiz O
	Hipertrofik skar	evet O, hayır O, belirsiz O
Eklemler üzerinde molluskoid psödötümör	evet O, hayır O, belirsiz O	
Subkutan sfreoid	evet O, hayır O, belirsiz O	

	El ve ayaklarda akrogeri Sarkık, katlantılı deri	evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O
Vasküler yapı	Büyük arterlerin spontan rüptürü Veriköz venlerin erken yaşta görülmesi Arteriovenöz fistül	evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O
Yüz görünüşü	Yaşlı yüz görünüşü Genç görünüş Sabit bakışlı belirgin göz yapısı İnce dudaklar Keskin ve sivri burun yapısı Çukur yanaklar Yumuşak kulak kepeci sert Kulak memesi yok	evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O
Göz	Mavi sklera Miyopi Mikrokornea (kornea çapı < 10 mm) Keratokonus/Keratoglobus Göz küresinin rüptürü	evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O
Kulak	Kornea rüptürü İşitme problemleri ciddi orta derece	evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O
Dişler	Sensörinöral işitme kaybı Gingival bozukluk, diş eti çekilmesi periodontit	evet O, hayır O, belirsiz O evet O, hayır O, belirsiz O
Organ tutulmu		
Akciğer	Spontan pnömo(hemato)toraks	evet O, hayır O, belirsiz O
Gastrointestinal sistem		
Barsakların spontan rüptürü		evet O, hayır O, belirsiz O
Hiatal herni		evet O, hayır O, belirsiz O
Çocukluk döneminde anal prolapsus		evet O, hayır O, belirsiz O
Obstetrik komplikasyonlar		
Servikal yetmezlik		evet O, hayır O, belirsiz O
Membranların prematür rüptürü		evet O, hayır O, belirsiz O
Uterus rüptürü		evet O, hayır O, belirsiz O
İdrar LH/ HP:		
Kollajen profil:		

EK-3: HASTA ONAM FORMU

Sayın Dr Seda Aras tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda "**Kliniğimizde takip ettiğimiz Ehlers-Danlos sendromlu hastaların fenotipik dağılımına yönelik klinik veri bankası oluşturulması ve genetik danışma verilmesi**" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Seda Aras 05052149529 nolu telefonda arayabileceğimi Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi çocuk genetik polikliniğinden ona ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu " Kliniğimizde takip ettiğimiz Ehlers Danlos sendromlu hastaların fenotipik dağılımına yönelik klinik veri bankası oluşturulması ve genetik danışma verilmesi " adlı klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

EK-4: ETİK KURUL ONAYI



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2015.304	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Kliniğimizde Takip Ettiğimiz Ehlers-Danlos Sendromlu Hastaların Fenotipik Dağılımına Yönelik Klinik Veri Bankası Oluşturulması Ve Genetik Danışma Verilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. H.Nursel ELÇİOĞLU	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 06 / 11 / 2015
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım		İmza
Prof.Dr. Haner DİREKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Doç.Dr. EHF KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	<input type="checkbox"/>	Evet Hayır	